Alimentos saludables y de diseño específico.

Alimentos funcionales

Coordinadores: Dra. Manuela Juárez Iglesias y D. Alfonso Perote Alejandre



P.º de la Castellana, 178, 3.º Dcha. 28046 Madrid
Tel.: 91 703 04 97. Fax: 91 350 92 18
webmasterinstituto@institutotomaspascual.es • www.institutotomaspascual.es

Coordinación editorial: IM&C International Marketing & Communication, S.A.

Alberto Alcocer, 13, 1.º Dcha. 28036 Madrid
Tel.: 91 353 33 70. Fax: 91 353 33 73. imc@imc-sa.es

ISBN: 978-84-7867-059-8
Depósito Legal: M-40000-2010

Alimentos saludables y de diseño específico.

Alimentos funcionales

Coordinadores

Dra. Manuela Juárez Iglesias
Instituto de Investigación en Ciencias de la Alimentación (CIAL, CSIC-UAM).

D. Alfonso Perote Alejandre
Director de Proyectos del Instituto Tomás Pascual Sanz para la nutrición y la salud.

Autores

Dr. Juan Carlos Espín de Gea
Grupo de Investigación en Calidad, Seguridad y Bioactividad de Alimentos Vegetales. CEBAS (CSIC). Espinardo, Murcia.

Dr. F. Javier Fontecha Alonso
Instituto de Investigación en Ciencias de la Alimentación (CIAL, CSIC-UAM).

Dr. Ángel Gil Hernández
Departamento de Bioquímica y Biología Molecular II.
Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos "José Mataix Verdú" (INYTA).
Centro de Investigaciones Biomédicas. Universidad de Granada.

Dra. Blanca Hernández Ledesma
Instituto de Investigación en Ciencias de la Alimentación (CIAL, CSIC-UAM).

Dra. Manuela Juárez Iglesias
Instituto de Investigación en Ciencias de la Alimentación (CIAL, CSIC-UAM).

Dra. Consuelo López Nomdedeu
Profesora de la Escuela Nacional de Sanidad. Instituto de Salud Carlos III. Madrid.

Dr. Emilio Martínez de Victoria Muñoz
Departamento de Fisiología.
Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos "José Mataix Verdú" (INYTA).
Centro de Investigaciones Biomédicas. Universidad de Granada.

Dr. Daniel Ramón Vidal
Investigador del Instituto de Agroquímica y Tecnología de los Alimentos. CSIC. Valencia.

Dra. Isidra Recio Sánchez
Instituto de Investigación en Ciencias de la Alimentación (CIAL, CSIC-UAM).

Dra. Ana Sastre Gallego
Profesora Coordinadora de Cursos de Nutrición. UNED. Madrid.

Dr. Fulgencio Saura Calixto
Instituto del Frío. Departamento Metabolismo y Nutrición. ICTAN (CSIC). Madrid.

Dr. Francisco A. Tomás Barberán
Grupo de Investigación en Calidad, Seguridad y Bioactividad de Alimentos Vegetales. CEBAS (CSIC). Espinardo, Murcia.

Dra. Carmen Vidal Carou
Catedrática de Nutrición y Bromatología de la Universidad de Barcelona.







Índice

Prólogo

Estimado lector,

Bienvenidos a la lectura de este libro, que recoge las ponencias y temas que se impartieron durante el curso de verano Alimentación y Salud, celebrado en septiembre de 2009 en el marco de los cursos de verano de la Universidad Internacional de Andalucía.

Existen varias razones por las que el Instituto Tomás Pascual Sanz para la nutrición y la salud decidió patrocinar este curso y hacerse cargo de la edición de este libro que tienes hoy en tus manos.

En la actualidad, la obesidad, declarada epidemia del siglo XXI por la OMS, es objeto de estudio, análisis e investigación por la mayoría de los países desarrollados. Las cifras de personas obesas y con sobrepeso en nuestro país son escalofriantes. A pesar de todos los esfuerzos que realizan las administraciones locales, autonómicas y nacionales por reducirlas, la verdad es que en el mejor de los casos continúan siendo las mismas y en algunos lugares incluso continúan con tendencia alcista. La obesidad es por sí misma un factor de riesgo que predispone a la aparición de otras enfermedades con alta morbi-mortalidad, tales como las enfermedades cardiovasculares, diabetes tipo 2, hipertensión, dislipemias, algunos tipos de cánceres... Por sí misma, además, tiene efectos indeseables asociados sobre la salud psicológica y social del que la padece. La génesis de la obesidad es multifactorial pero entre todos los factores hay uno que es de especial interés, la desinformación, la falta de educación en hábitos de vida saludables y la escasa formación nutricional. Uno de los objetivos de nuestro Instituto es precisamente ése, la difusión, divulgación y formación de forma veraz y rigurosa en esta área.

La oferta de nuevos productos alimenticios y la avalancha de información sobre sus bondades es cada vez mayor. Algunos de estos alimentos, los llamados funcionales, son interesantes no por su mero valor nutritivo sino porque intentan aportar un valor añadido sobre la salud a través de modificaciones en composición, adición de nuevas sustancia bioactivas, combinaciones y enriquecimientos. Algunos de estos alimentos funcionales ofrecen reducir algunos de los factores predisponentes a las enfermedades anteriormente señaladas así como la obesidad.

Las tecnologías en el campo de la industria alimentaria, el análisis y la evaluación de los efectos de ciertos nutrientes sobre el individuo han evolucio-

nado y avanzado enormemente con la aparición de nuevas ciencias, las llamadas ciencias "ómicas", y su aplicación da como resultado la adquisición de más y más conocimiento sobre el efecto de los componentes minoritarios de los alimentos.

Hoy está plenamente demostrado que la respuesta ante un mismo alimento o intervención dietética puede variar de un individuo a otro. Por ejemplo, conocemos que hay personas en las que los efectos de las isoflavonas de la soja es mayor debido a diferencias en la composición de la flora intestinal o que la presencia de variaciones puntuales en los genes de cada individuo hacen que respondan mejor o peor a ciertas dietas o que reaccionen de forma diferente ante el mismo fármaco o ante un mismo estímulo sensorial. Es el comienzo de la era de la nutrigenética y la investigación hacia las dietas personalizadas.

En este nuevo escenario la administración europea ha elaborado nuevas normas legales que afectan a las normativas internas de cada país y que intentan regular la aparición de los nuevos alimentos poniendo orden en su producción y comercialización.

Los temas mencionados anteriormente han sido minuciosamente tratados por los autores, todos ellos especialistas en su campo, que participaron en el curso Alimentos y salud. Desde estas palabras queremos agradecerles a todos ellos el esfuerzo y ayuda prestados así como a la Universidad Internacional de Andalucía, que incluyó este curso en su oferta de cursos de verano y nos invitó a patrocinarlo.

Por último, es nuestro deseo dar las gracias a la doctora Manuela Juárez, investigadora del CSIC, por el entusiasmo y dedicación en la coordinación del Curso y de esta obra que, sin duda, les será de gran ayuda.

Muchas gracias.

D. Ricardo Martí Fluxá
Presidente Instituto Tomás Pascual Sanz
para la nutrición y la salud

Prólogo

Existen evidencias científicas que confirman la presencia de componentes con efectos beneficiosos para la salud en muchos alimentos de consumo tradicional, como las frutas y verduras, el pescado, el aceite de oliva, los cereales y los lácteos, entre otros. Sin embargo, los cambios en los hábitos de vida asociados a las actividades laborales hacen difícil en ocasiones seguir las pautas de consumo recomendadas. Probablemente de ahí surge el interés del consumidor por incorporar a la dieta alimentos que puedan ayudar a salvar ese desequilibrio alimentario.

Los alimentos funcionales, definidos como aquellos que –manteniendo las características organolépticas de los tradicionales y consumidos dentro de una dieta variada y equilibrada–, además de satisfacer las necesidades nutricionales básicas, pueden proporcionar beneficios para la salud o reducir el riesgo de sufrir enfermedades, están irrumpiendo con fuerza en los mercados internacionales, dado el interés de los consumidores por la relación entre la alimentación y la salud.

Las múltiples posibilidades de elaboración de alimentos funcionales basadas en el enriquecimiento de un alimento convencional con una gran variedad de ingredientes con actividad biológica, en la separación de constituyentes no deseados, en la sustitución de componentes con efectos negativos por otros con efectos beneficiosos, en el incremento de la biodisponibilidad o estabilidad de un ingrediente con efectos positivos o en la modificación de otros, hace que la gama de productos comercializados actualmente haya aumentado de forma espectacular. Ante la amplia oferta de nuevos productos, los consumidores necesitan entender claramente los criterios científicos en los que se basan sus potenciales beneficios para la salud y demandan información acerca de sus propiedades para así poder decidir sobre la conveniencia de su adquisición. El Reglamento Europeo, que establece las reglas que deberán seguirse por parte de la industria alimentaria para poder afirmar que un alimento contiene determinadas propiedades saludables, constituirá sin duda un avance importante en la regulación de la publicidad y etiquetado de estos alimentos.

Por otra parte, el conocimiento de que la respuesta a una misma dieta no es homogénea en todos los individuos, sino que existen importantes diferencias ínter-individuales, abre un nuevo camino de investigación dirigida a la búsqueda de bio-marcadores genéticos de predicción de respuesta encaminada a la optimización de las recomendaciones dietéticas.

Dado el interés de los temas apuntados no sólo a nivel de investigación sino para el consumidor y para la industria elaboradora de alimentos, la Universidad Internacional de Andalucía (UNIA) incluyó dentro del programa de los Cursos de Verano de la UNIA uno sobre Alimentación y Salud, cuyo objetivo era la formación sobre los últimos avances en el campo de los ingredientes/alimentos funcionales y la incidencia de los mismos en la salud.

El libro que se presenta recoge las ponencias del curso citado, en el que han participado como profesores especialistas en las materias seleccionadas.

Después de dos primeros capítulos que de forma globalizada recogen la *Historia y cultura de la nutrición* por la Dra. Ana Sastre y el *Presente y futuro de los alimentos funcionales* por mí misma, siguen una serie sobre el estado actual del conocimiento de las propiedades bioactivas de los ingredientes funcionales, así como el establecimiento de los potenciales mecanismos de acción biológica de los mismos.

La Dra. Ana Sastre presenta además otro capítulo sobre *Los elementos minerales y el metabolismo cálcico*, en el que se analizan sobre todo los factores de riesgo y su prevención y tratamiento.

Las Dras. Blanca Hernández Ledesma e Isidra Recio abordan el capítulo *Proteínas lácteas y de soja en alimentación*, que revisa las principales actividades descritas tanto para las proteínas lácteas y de soja, como para los péptidos liberados a partir de las mismas, como ingredientes de interés tanto para la elaboración de alimentos promotores de la salud, como de productos farmacéuticos.

Los Dres. Francisco Tomás y Juan Carlos Espín desarrollan el tema: *Constituyentes bioactivos no-nutricionales con actividad antioxidante*, en el que describen los principales antioxidantes de los alimentos de origen vegetal, su metabolismo y biodisponibilidad, así como evidencias sobre actividad biológica y necesidades de investigación.

El Dr. Fulgencio Saura aborda el tema *Fibra dietética en la dieta y en alimentos funcionales. Prebióticos*, en el que, además de recoger el concepto tradicional de fibra dietética y propiedades generales, se revisa el consumo, recomendaciones de ingesta, el papel y lugar que ocupa la fibra como ingrediente de alimentos funcionales y específicamente de los prebióticos.

El Dr. Daniel Ramón es autor del capítulo *La genética en la alimentación y la nutrición: pasado, presente y futuro*, en el que se incluye, por una parte, información sobre alimentos y cultivos transgénicos y la evaluación de sus riesgos, y por otra, aborda el estado actual y el futuro de la genómica nutricional: nutrigenética y nutrigenómica en la alimentación.

El Dr. Javier Fontecha presenta el capítulo *Lípidos funcionales de la dieta*, en el que se describen la presencia en los alimentos, metabolismo y activi-

dades de los distintos ácidos grasos (saturados, monoinsaturados, *trans*, omega-3 y 6, ácido linoleico conjugado), el colesterol y otros lípidos de membranas.

Los Dres. Ángel Gil y Emilio Martínez de Victoria son los autores de tres capítulos: *Alimentos funcionales para grupos vulnerables*, *El aceite de oliva como alimento saludable* y *Dieta mediterránea: interés para la salud*. En el primero se consideran la clasificación de las fórmulas de nutrición enteral y sus indicaciones clínicas genéricas y, además, se comentan las fórmulas especiales de uso en Pediatría. En el capítulo del aceite de oliva se recoge su papel en la nutrición humana, así como sus efectos sobre el sistema digestivo y cardiovascular, cáncer y diabetes y posibles mecanismos de acción. En el capítulo de dieta mediterránea, además de describir los nutrientes y componentes bioactivos de la misma, se analiza su relación con la salud.

Por otra parte, la Dra. Consuelo López Nomdedeu en el capítulo *El consumidor y su actitud ante los alimentos funcionales en el contexto de una dieta saludable*, recoge un análisis sobre los hábitos alimentarios del consumidor, la comunicación en salud como una estrategia informativa y las actitudes ante los alimentos funcionales.

La Dra. Carmen Vidal analiza en otro capítulo el *Balance riesgo/beneficio de los alimentos funcionales*. Considera la trilogía: necesidad, eficacia y seguridad, y centra los riesgos sólo en una mala práctica o una sobre-dosificación; expone las estrategias para mejorar la salud a través de la dieta y los alimentos funcionales, y las disposiciones reglamentarias actualmente en vigor como garantía.

Personalmente, presento finalmente *La normativa europea para la evaluación de las declaraciones nutricionales y propiedades saludables de los alimentos*, en la que se recogen las rigurosas restricciones y cautelas establecidas en la legislación en vigor para las alegaciones, así como las exigencias para probar un efecto beneficioso en el alimento.

Quiero agradecer a la UNIA la organización del Curso Alimentación y Salud dentro del Programa de Cursos de Verano 2009, las facilidades para permitir la inclusión de una larga serie de especialistas como ponentes de los temas a abordar y los medios que puso a nuestra disposición para el desarrollo y la buena marcha del mismo.

Quiero terminar agradeciendo el patrocinio del curso al Proyecto Consolider Fun-C-Food y al Instituto Tomás Pascual, que además ha hecho posible la edición de este libro.

Dra. Manuela Juárez Iglesias
Instituto de Investigación en Ciencias de la Alimentación (CIAL, CSIC-UAM).

Presentación

La Universidad Internacional de Andalucía (UNIA) es, de acuerdo con su acta de creación, una institución pública dedicada a la generación y a la transmisión del conocimiento mediante la investigación y la docencia.

En su compromiso con la formación, y dentro de la enseñanza no reglada, los Cursos de Verano de la UNIA se han convertido en una seña de identidad propia; no en vano, desde hace tiempo, la programación estival se va gestando a lo largo de meses, en los que su configuración definitiva se determina, bien seleccionando las propuestas docentes que recibimos, bien promoviendo otras, de acuerdo con criterios de calidad científica, diversidad y oportunidad temática.

A pesar de su corta historia como universidad (fue creada en 1994), la UNIA viene haciendo grandes esfuerzos por adaptarse a los cambios que se van produciendo en su entorno social y, desde luego, por responder a las demandas y a las necesidades que este entorno plantea. Así, nuestro concepto de Extensión Universitaria no abarca sólo el desarrollo y el afianzamiento de la cultura humanística, como ha sido tradicional, sino que también otorga un importante peso a la cultura científica, un terreno éste en el que las sociedades actuales van a tener que tomar decisiones importantes que, sin duda, deberían ser decisiones informadas. Y la Universidad ha de jugar un papel fundamental en la transmisión del conocimiento y de la información necesarios.

Es en este contexto en el que se puede incluir el interés que existe hoy en día en torno a la alimentación y sus posibles relaciones con la salud. Una temática para la que nuestra sociedad demanda respuestas, respuestas sólidas, avaladas por el estudio de profesionales, que sirvan para contrastar la enorme y dispersa información a la que se puede acceder desde diferentes medios.

Por eso, en el verano de 2009, en nuestra sede de La Cartuja, y dirigido por la doctora Manuela Juárez Iglesias, Profesora de Investigación del Consejo Superior de Investigaciones Científicas, se celebró el curso "Alimentación y Salud", que tuvo una más que favorable acogida tanto por parte del alumnado como de los medios de comunicación.

El curso contó con la colaboración de importantes especialistas en la materia, como podrá comprobarse en las páginas siguientes.

Es una satisfacción para la Universidad Internacional de Andalucía comprobar que, gracias al patrocinio del Instituto Tomás Pascual Sanz, se ha podido llevar a cabo esta publicación, que permite darle a los contenidos del curso la amplia difusión que, sin duda, merecen.

D.ª M.ª del Rosario García-Doncel Hernández
Vicerrectora de Extensión Universitaria y Participación.
Universidad Internacional de Andalucía

Introducción

Desde hace años se dispone de evidencias científicas sobre la relación entre la alimentación y la salud, particularmente en enfermedades cardiovasculares, algunos tipos de cáncer y otras enfermedades degenerativas. Trabajos científicos han avalado a constituyentes de los alimentos como ingredientes de interés para la salud: componentes derivados de las proteínas, lípidos, oligosacáridos, minerales, vitaminas y antioxidantes, entre otros.

En las sociedades industrializadas, se demandan cada vez más alimentos que proporcionen beneficios para la salud o la reducción del riesgo de sufrir enfermedades, lo que se denominan alimentos funcionales. Los desarrollos tecnológicos en este campo han sido espectaculares en todo el mundo y estos productos serán probablemente la herramienta más importante de la Ciencia de la Nutrición en el futuro.

El Reglamento Europeo sobre declaraciones nutricionales y propiedades saludables de los alimentos, que ha entrado en vigor en julio de 2007, constituye un avance importante en la regulación de la publicidad y etiquetado de estos alimentos.

Los hallazgos en la interacción alimentación/salud son del interés para el consumidor, para la industria elaboradora de alimentos y para el investigador, que puede aportar evidencias científicas de las ventajas de su consumo. Bajo el título *Alimentación y salud,* se presenta este libro que recoge las ponencias impartidas por especialistas en ciencia y tecnología de alimentos y nutrición, cuyo objetivo es la formación sobre los últimos avances en el campo de los ingredientes/alimentos funcionales y el interés de los mismos en la salud, así como los criterios para el cumplimiento de la normativa europea necesarios para su posible comercialización.

Dra. Manuela Juárez Iglesias
Instituto de Investigación en Ciencias de la Alimentación (CIAL, CSIC-UAM).

Nutrición: historia y cultura

Dra. Ana Sastre Gallego

La relación del hombre con los alimentos es vital. Desde los comienzos de la Humanidad hay una aventura diaria, indispensable, que es la de buscar sustento. Primero, acogiéndose a lo que la naturaleza brindaba espontáneamente. A lo largo del tiempo, seleccionando y transformando aquello que ha considerado mejor y más adecuado para la supervivencia y el bienestar.

Toda la despensa alimentaria con la que contamos hoy es producto de millones de años de evolución. En excelentes tratados de antropología se establece ya la idea de que nuestros primeros antecesores sobrevivían casi a expensas de una alimentación vegetariana: semillas, raíces, hojas… Aunque completaban un mínimo aporte proteico consumiendo pequeños animales, huevos e insectos. Pero con cierta precocidad, el homínido adquiere la bipedestación para adiestrar y manejar las manos con mayor precisión. Y esto ya pronostica la fabricación de armas elementales que convierten al nómada prehistórico en un diestro cazador.

Tal y como describe JM.ª Bermúdez de Castro, los restos encontrados en las excavaciones de Atapuerca (Burgos) sugieren que el *Homo antecessor* consumía carne y era antropófago. Muchos de los hallazgos de la Gran Dolina presentan marcas de descarnamiento y fractura. Pero nunca, como demuestran los molares desgastados, el hombre dejó de consumir vegetales, frutos secos y raíces.

Hay un gran punto de inflexión unos 400.000 años a.C., el descubrimiento del fuego, que va a ser no sólo un formidable recurso de defensa frente al ataque de animales, sino también un factor de agrupación social, un elemento confortable y un transformador técnico de la alimentación, haciéndola prácticamente humana. La Revolución del Neolítico, cifrada en unos 10.000 años a.C., va a ser una etapa decisiva en el desarrollo de la Humanidad.

La caza fue siempre un recurso apoyado en el riesgo y el azar, claramente precario. Pero el descubrimiento de la agricultura, la semilla que acampa, crece y se multiplica, convertirá la vida nómada en sedentaria; implicará agrupación y relaciones de lenguaje y trabajo compartido. Junto a todo ello, la domesticidad de animales, capaces de convertirse en ayuda inestimable: el jabalí, el perro, el asno…, y desde 1.700 años a.C., el caballo, colaborador en todas las tareas. La agricultura y la ganadería llegan a Europa unos 5.000 años a.C. La alimentación pasa a ser más monocorde, de frutos seleccionados y cultivados. Y la principal fuente energética va a centrarse en los hidratos de carbono, enriquecidos con productos de caza y pesca.

El norte siempre será más nómada, con predominio de la caza, el cerdo y la cerveza. El sur, más cálido, brindará productos vegetarianos, pan, vino, aceite y lácteos (figura 1).

La transformación de los alimentos por el fuego hace posible la aceptación de recursos que, sin el tratamiento previo de la cocina, no habrían podido utilizarse por la especie humana. El hombre abandona así una línea obligatoria de consumo, se torna electivo y, como escribiría Ortega y Gasset, "*acomoda mediante la técnica la naturaleza a sus necesidades, evadiéndose de la dependencia anterior*".

Como añadirá Juan Cruz: "*El hombre comió desde el principio alimentos elaborados. El acto de comer implica una invención, el ingenio de mantenerse en la existencia. Ingenio para conseguir alimentos; ingenio para multiplicarlos y distribuirlos; ingenio para prepararlos, hacerlos aptos y sazonarlos*".

Al abrir la historia de Grecia y Roma, es preciso revisar los precedentes sobre un alimento fundamental: el pan. En las excavaciones neolíticas ya se encuentran restos de pan. Pero no sabemos exactamente dónde se inició el cultivo de los cereales, con su rey al frente: el trigo. Se disputan el evento Palestina, China, Etiopía y las tierras de los Andes americanos, con 9.000 años de antigüedad. En el Monte Mysa, en Fenicia, ya se manejaba el trigo espelta, de pequeña espiga. La producción mundial de trigo en el siglo XX se ha cifrado en el 30,5% de todos los cereales; el maíz le sigue, con el 24,3% y la cebada, con el 9,2%. El arroz, en los países de Oriente, adquiere un rango de consumo del 26,6%.

Los historiadores coinciden en que fue Egipto el lugar donde se descubrió la levadura, y, con ella, la panificación. Pero serán Grecia y Roma los que asuman la industria panadera como una dedicación de alto reconocimiento social.

La palabra cereal arranca de las fiestas en honor de Ceres. Se calcula que hace 4.000 años, los griegos ya cultivaban los cereales: avena, centeno, cebada y trigo. Eran buenos técnicos en cultivo, riego y cosecha. Y un gremio profesional, los *mageiros*, llegaron a ser un sector social de amplio poder laboral y económico. Más de 70 variedades de pan, durante los siglos V y IV a.C., avalan a Grecia como un país capaz de crear, con la harina de los cereales, un arte exquisito.

Desde la etapa patricia hasta el cénit del Imperio (752 a.C. a 264 d.C.), Roma desarrolla extraordinariamente la agricultura. Es la inventora del nombre far-farina (harina) para el polvo de cereales triturados. Pero seguirán imperando los

Aceite

Olivo: paz y victoria.

Árbol asociado a la luz mediterránea.

Aceite: símbolo de prosperidad, de alimento y de luz.

Con aceite se ungen los reyes.

(El Olivo)

Figura 1.

panaderos griegos, también en el ámbito romano. La técnica, ampliamente desarrollada, va a romper los límites de su oficio: yuntas de bueyes, trillo con piedras rastreadoras, molinos movidos por fuerza hidráulica, bieldos, azadas, etc.

Toda la sociedad romana consumirá pan a distintos niveles y refinamientos. Los panaderos estarán respaldados por el Estado como un gremio que tiene, incluso, fiesta oficial: el 9 de junio, día de la diosa Fornai, deidad del horno.

El pan adquirirá formas y moldes representativos, y la calidad siempre estará presidida por la diferente clase social del consumidor.

La Edad Media se caracteriza por un aumento elevado de la demografía y una mezcla de características norte-sur. Alto predominio de la agricultura y grandes divisiones sociales entre señores y siervos. Los cultivos son extensos y monocordes, de modo que cualquier circunstancia adversa para el campo puede provocar años de hambruna y carestía fatal, sobre todo para las clases inferiores.

Un dato curioso es la generalización y apetencia masiva por el uso de especias que traerán los cruzados de Oriente, y que serán un incentivo prioritario en las grandes navegaciones europeas enfiladas hacia los mercados orientales desde los siglos x y xi.

En el siglo xiv, Castilla pierde un cuarto de su población por el hambre. Y la peste de 1347 a 1351 hará el resto. La alimentación de las clases menos favorecidas se apoyará en salazones y conservas acompañadas de pan integral. La carne fresca y el pescado, con pan blanco, pertenecen al yantar de las clases altas.

Los siglos xvi al xviii están enmarcados por grandes expediciones marinas de lo que se llegó a llamar "la locura de las especias". Con el crecimiento comercial y de consumo de una población europea que incrementa su demografía desde 84 a más de 110 millones de habitantes en el siglo xvi (figura 2).

Y llega el gran descubrimiento de un nuevo mundo –América–, y el intercambio lógico de alimentos entre continentes. La primera globalización de la Tierra nos traerá productos como el tomate, cacahuete, judía, maíz, pimentón, boniato, patata, vainilla, girasol, cacao, piña, calabaza…, que se usarán masivamente y entrarán de lleno en el consumo europeo a lo largo de un siglo.

El predominio del azúcar se va a instalar durante el siglo xvi. Es un producto que llevamos a América y que, al asociarse con el cacao, el café y el té, inundará las reuniones sociales como símbolo de elegancia y desarrollo (figura 3).

El pan también pasa a ocupar un puesto primordial, ya que la gran cocina del

La locura de las especias

"La sal, las salsas y las especias –los condimentos en general– eran indispensables para aderezar los insulsos alimentos amiláceos o para enmascarar enranciamientos asociados a la primitiva conservación. Fueron objeto de intenso comercio desde tiempo inmemorial e incluso llegaron a ser factores geopolíticos importantes y catalizadores de la cultura."

(F. García Olmedo)

Figura 2.

Azúcar/sacarosa

Origen: Nueva Guinea.

Extensión: India, China, Oriente Medio.

Siglo XI: Mundo árabe, España.

Cristóbal Colón, 1492: introducción a la caña de azúcar en América.

Figura 3.

Renacimiento va a introducir la riqueza, sabor y elegancia de las salsas, que desplazarán a las especias. El lujo de la Italia de los Medici pasará las fronteras de toda Europa. Y así, llegarán innovaciones de elegancia, como el uso del mantel, servilleta individual e instrumentos como la cubertería, imaginados por el genial Leonardo da Vinci.

Entre los siglos XIX al XX, la población europea sigue incrementándose, hasta alcanzar los doscientos millones. Paralelamente, se abren grandes horizontes a la agricultura, pero esta vez con nuevos productos, como el maíz, la patata, el alforfón y el arroz. También el consumo monocorde dará lugar a problemas de amplia repercusión, como la aparición de la pelagra, epidemia mortal en Asturias en 1730, descrita por Gaspar del Casal y que desvelará su origen al afincarse en poblaciones consumidoras de maíz, que es incapaz de aportar, por carencia, un aminoácido esencial para el ser humano: el triptófano.

Pero también aparecen otras catástrofes, como la pérdida de los cultivos de patata en Irlanda, en 1845-46, que va a ocasionar la muerte por hambre de un tercio de la población de bajo nivel social.

La Europa del siglo XIX cuenta ya con trescientos millones de habitantes. Pero el desarrollo y la inventiva tecnológica abren un período de más grandes y positivos horizontes de producción para toda la población.

Aparecen los ingenios de maquinaria agrícola; la selección de especies para mejorar las cosechas; métodos de conservación de alimentos como la pasteurización en 1861; el transporte muestra un amplio incremento, tanto por tierra como por mar. Y en 1860 se redacta la primera legislación alimentaria.

A todo ello se une un capítulo de vital importancia para el futuro de la Humanidad: la aparición de la Nutrición Científica.

Una ciencia esperada e inevitable

Todo el contenido científico de la nutrición se ha desarrollado en los últimos doscientos años (figura 4). Un punto de referencia insoslayable es el químico francés Lavoissier, que acierta a definir la vida como una sucesión de procesos bioquímicos. En 1870 escribe: "*La respiración es una combustión*". Los conocimientos, hasta entonces intuitivos, entran ya en la disciplina de una ciencia que puede ser contable y medible. El autor A. Von Haller, en su libro "Los grandes descubrimientos en el campo de la alimentación", escribe:

"*… es la historia, a menudo dramática, apasionante y cautivadora, de una*

Bioquímica y Nutrición	
Carl von Voit, 1831	Cuantificación de la energía
Wilbur Dlin Atwater, 1908 (químico agrícola)	Aporte energético
Mc Collum, 1879 (bioquímico)	Alimentos accesorios
F. Gowland Hopkins, 1914 (Ciencias naturales. Cambridge)	Minerales "Ley del mínimo"
Justus von Liebig, 1890 (bioquímico)	Calcio y alimentación
Pekielharing, 1905 (bioquímico)	Algo más que minerales
Eijkman	"Beri-beri"
Holst y Frolich (médicos)	Isla de Java
Casimiro Funk (bioquímico)	Identidad de la vitamina B_1

Figura 4.

ciencia –la Nutrición– que refleja las emociones y la tensión con que fue vivida por sus protagonistas en los últimos cien años…

El camino de la investigación en esta ciencia es un aventurero viaje de exploración durante el cual son y serán reconocidos, ni más ni menos, que los supuestos de nuestra salud…"

Confirmando estos pronósticos, los físicos Laplace y Lavoissier construirán un aparato medidor del calor expedido por un animal, así como el oxígeno consumido y el carbónico eliminado, en tiempo determinado. Relacionando los tres procesos, demuestran que el calor animal obedece a las mismas leyes que cualquier otro proceso de la naturaleza.

Si retrocedemos al año 1873 encontramos la espléndida secuencia histórica de un joven científico, Wilbur Olin Atwater, que retorna desde Münich a los Estados Unidos con un montón de proyectos y teorías científicas acumuladas bajo la experiencia maestra de Carl Von Voit (1831-1908). Es químico agrícola, tiene 29 años y la pasión y el pragmatismo americanos como riendas de su inquietud científica. Sabe que la energía proviene de los alimentos; ha comprobado que puede medir el gasto de un ser humano en el reposo y el esfuerzo físico. Proyecta adaptar la ingesta al gasto diario calculado. Y que los tres principios inmediatos, hidratos de carbono, grasas y proteínas, son la fuente de combustible necesario.

En 1842, Liebig clasifica ya los alimentos en combustibles o puramente energéticos y combustibles y estructurales, capaces de reconstruir la arquitectura animal. Un paso más se dará con Voit y Petenkofer, cuando demuestran que un animal en ayunas recurre a la oxidación de sus propias grasas y proteínas para sobrevivir. Y además, saben la cantidad de proteína utilizada a través del residuo nitrogenado que ha de eliminar el riñón.

Habrá una gran controversia acerca del mínimo proteico en la ingesta diaria, que será definitivamente dirimida por McCollum, Osborne, Mendel y Rose, cuando descifren el contenido de aminoácidos en las diversas proteínas, y la necesidad de ingerir aquellos que no son sintetizables por la bioquímica humana. Una proteína con todos los aminoácidos esenciales pasa a ser considerada de "alto valor biológico". Otra, carente de alguno, deberá ser complementada para cubrir las necesidades establecidas. Algunos pueblos primitivos, por instinto y sabiduría ancestral, mezclan alimentos y completan así el espectro de aminoácidos necesarios para la vida.

Rubner, en 1894, demuestra que la Ley de la conservación de la energía, definida por Mayer en 1840, es válida también para todos los seres vivos: "*la energía ni se crea ni se destruye: se transforma*".

El "mínimo" ausente

Menghini, en el siglo XVIII, en Italia, ya había demostrado la presencia –entonces insólita– de un mineral como el hierro en la sangre humana. Cien años más tarde, Ringer llama la atención de los científicos estableciendo la necesidad de sales inorgánicas para mantener correctamente las constantes biológicas del ser humano. Pero serán Liebig, Voit y Forster, en 1865 y en Alemania, quienes demostrarán la importancia del calcio y fósforo en la arquitectura del hueso. Y del hierro, como factor indispensable para la hemoglobina de la sangre.

El siglo XX acumulará una lista que sobrepasa los 30 factores que, con el nombre de "oligoelementos", pasarán a formar parte de la organización molecular y de los movimientos bioquímicos del organismo. Las organizaciones internacionales han establecido, sin definiciones todavía rígidas, las cantidades estimadas óptimas de estos elementos en la dieta cotidiana de poblaciones e individuos.

Pekelharing, en 1905, da cuenta de una experiencia un tanto perturbadora: una dieta artificial, portadora de todos los nutrientes conocidos y en cantidades adecuadas, resulta insuficiente para mantener la salud y la vida de los animales de experimentación. Algo más, todavía desconocido, existe en la alimentación natural y es necesario descubrirlo.

Habrá de ser Eijkman, otro holandés, en la isla de Java, quien intuya y demuestre, por primera vez, la existencia de enfermedades carenciales, capaces de diezmar poblaciones con carácter epidémico. Estudiando la enfermedad del beri-beri, descartará el carácter microbiológico de este proceso. El escorbuto, descrito hasta sus mínimas incidencias por el inglés R. Hawkins, llegará a producir en 1593

diez mil víctimas en el distrito naval que presidía, y será atribuido, también, a un germen peligroso y no a la carencia de un nutriente indispensable.

Será el biólogo inglés Hopkins quien, en 1912, siente ya las bases indiscutibles y el concepto de enfermedad carencial, así como la existencia de sustancias que, con representación mínima y en determinados alimentos, suponen una exigencia insoslayable para mantener la salud y la vida. Hopkins, un hombre de carácter introvertido, expulsado de su colegio en la adolescencia, observador de todos los procesos de la vida que acaecen en su entorno, adicto a las ciencias naturales y con una afición total a la bioquímica como base de cualquier acontecer biológico, es un ejemplo de genialidad. Fue tenaz hasta llegar a su verdadera vocación: la química fisiológica, de la que consigue una cátedra en 1914, cuando tiene ya más de 50 años. Será una pieza clave para la ciencia de la nutrición. Porque descubrirá los procesos bioquímicos que la definen y anotará en su haber, en 1906, la definición de "los alimentos accesorios": aquellos que, en cantidad y cualidad aún desconocidas, deben acompañar a un aporte energético-proteico adecuado en la alimentación cotidiana del ser humano. El reconocimiento de un futuro mediatizado por las vitaminas, minerales y oligoelementos se intuye ya en el horizonte.

Tal y como afirmaba el Prof. F. Grande Covián en su obra "Ciencia de la alimentación", es muy difícil puntualizar nombres y situaciones de referencia en el descubrimiento de las vitaminas, ya que hay multitud de hallazgos, casuales y proyectados, en los que se amontonan datos de interpretación. Situaciones que parecían inexplicables hallarán respuesta concreta y objetiva tras el descubrimiento de estos mediadores que, en cantidades mínimas, son indispensables para la organización de reacciones químicas en nuestro organismo.

Una vez conocida su estructura química, ha sido posible reproducirlos sintéticamente, de modo que hoy constituyen un amplio recurso preventivo y terapéutico frente a cualquier tipo de carencia posible o establecida.

Alimentación y siglo XXI

Avalada por un alto número de investigaciones, se ha podido establecer la opinión de que las grandes patologías que amenazan con altos índices de prevalencia y mortalidad, como son la arterioesclerosis, el cáncer y las enfermedades neurodegenerativas, tienen un componente mediático ligado a la alimentación-nutrición, y a los diferentes modos de vida.

La incorporación de investigaciones genéticas y de biología molecular, así como la influencia que desde los alimentos y costumbres podamos ejercer sobre la carga genética, son hoy objeto de múltiples estudios y deducciones científicas.

Y así, hemos empezado a hablar de nuevos alimentos, alimentos transgénicos, alimentos funcionales, como un proyecto, viable y de amplios horizontes, para lograr el máximo de eficacia y el mínimo riesgo de la alimentación sobre la salud y la vida. E incluso de poder utilizar propiedades nutrientes con fina-

lidad preventiva y terapéutica frente a determinadas patologías.

En el siglo XXI se ha superado ya el concepto de dieta adecuada, interpretada exclusivamente como supervivencia y calidad de vida. Hoy se busca promocionar la salud, reducir el riesgo de enfermedad y contribuir a yugular determinados procesos patológicos. Como decía el Prof. F. Grande Covián: "*El hombre primero quiso comer para sobrevivir; luego quiso comer bien e incorporó la gastronomía a su mundo cultural. Ahora, además, quiere comer salud*".

De ahí que haya surgido el concepto de "alimentos funcionales", que cuenta ya con una amplia lista de definiciones. Siguiendo la de Andreu Palou *et al.*, "*un alimento puede ser considerado funcional si, además de sus cualidades nutricionales, afecta beneficiosamente a una o varias funciones relevantes del organismo, de manera que proporciona un mejor estado de salud y bienestar y/o reduce el riesgo de padecer una enfermedad*".

Los alimentos funcionales implican diversas posibilidades:

- Nutrientes añadidos.
- Aumento en la proporción de los mismos.
- Nuevos procesos de obtención.

La legislación europea considera los alimentos funcionales como alimentos propiamente dichos y no como nutracéuticos que han cambiado las cualidades de su presentación habitual en la dieta cotidiana.

Hay situaciones vitales muy proclives a utilizar este tipo de alimentos:

- Etapas de crecimiento y desarrollo.
- Deporte y esfuerzo físico.
- Envejecimiento.

Y las grandes patologías que siguen en la brecha del nuevo siglo: alteraciones cardiovasculares, neurológicas y neoplásicas.

El diseño de un alimento funcional debe estar siempre mediatizado por el impacto que determinados nutrientes ejercen sobre funciones del organismo humano. Hay que conocer los mecanismos de actuación, las dosis adecuadas, y comprobar la objetividad de su eficacia para validar definitivamente la utilidad de su recomendación.

La estrategia para crear un alimento funcional se apoya, esquemáticamente, en las siguientes premisas:

- Inclusión de un componente nuevo, de eficacia conocida (ácidos grasos ω-3).
- Eliminar un componente no deseable (gluten).
- Aumentar elementos ya presentes (calcio en lácteos).
- Competir en la absorción y biodisponibilidad (fitosteroles-colesterol).
- Sustitución de principios inmediatos (grasas por hidratos de carbono).

Respecto a los alimentos transgénicos, la controversia continúa. Aunque, como explica F. García Olmedo, "*la práctica totalidad de lo que ponemos en nuestra mesa ha sido genéticamente modificado*". Es comparar los productos de ingeniería genética con los cambios genéticos introducidos a lo largo del tiempo.

Las tecnologías, en este campo, cambian un genoma por la adición de uno

o varios genes –piezas de ADN– que no formaban parte de él, o por la exclusión de otros que ya existían. En ambos casos se busca lo más positivo y se elimina lo indeseable. Nada de ello debe alterar las cualidades de los alimentos ni el estímulo que necesariamente han de proporcionar a los sentidos.

Los últimos años han sido, en el siglo XX, ampliamente representativos en cuanto a logros científicos relacionados con la nutrición:

- Conocimiento de que determinados oligoelementos, como el selenio, puedan influir en la resistencia a infecciones virales.
- Actividad antioxidante de los fitosteroles, flavonoides y carotenoides.
- Polifenoles en las bebidas habituales.
- Consumo de pre y probióticos, con sus mecanismos de prevención y mantenimiento de la salud.
- Alimentos genéticamente modificados.

Y otra serie de acontecimientos que abren horizontes amplios a la investigación y praxis nutricional.

También los clínicos, en su actividad médica, utilizan productos que pueden considerarse en la frontera de nutriente-nutracéutico:

- Aminoácidos como la arginina y glutamina en casos de lesión intestinal, con alteraciones de absorción, estrés y baja respuesta inmunitaria.
- Ácidos grasos de cadenas corta y media en casos de epilepsia infantil.

Todo ello nos coloca ya en la frontera entre nutrientes y fármacos.

¿Alimentos especiales?

Los estudios epidemiológicos en poblaciones como las orientales, altas consumidoras de soja, señalan a este producto como alimento funcional. Tiene en su composición un 0,3% de genisteína y daidzeína, así como fitoestrógenos asociados a isoflavonas. Son capaces de unirse a los receptores β-estrogénicos, pero no así a los α-estrogénicos. Sus órganos-diana son el sistema óseo, la pared vascular, el sistema nervioso central y los tramos inferiores del sistema uro-genital. No tienen capacidad de unión sobre la mama y el útero.

Son capaces de incrementar el óxido nítrico y su actividad vasodilatadora; influyen sobre el funcionalismo del osteoclasto, preservando la masa ósea; aumentan la actividad sobre los receptores LDL hepáticos; tienen alta capacidad antioxidante y actúan sobre la agregación plaquetaria, en el sentido de la inhibición, a través del tromboxano A_2 (Tx A_2) y su receptor específico. Todo ello convierte a la soja en un auténtico "nuevo alimento", por sus positivas actividades bioquímicas y metabólicas. Incluso en el área oncológica se ha llegado a postular que la genisteína inhibe los receptores específicos de factores de crecimiento, frenando así la expansión del peligro oncológico.

La fibra: nuevas implicaciones

Las ventajas de una dieta vegetariana rica en fibra se conocen desde tiempos remotos de la Historia. En el Papiro de Eberts (1.500 años a.C.) ya se recomienda una dieta rica en frutas, dátiles, nueces, zumo de acacia, etc., como tra-

tamiento de múltiples problemas, especialmente los que implican al sistema gastrointestinal. Sin embargo, la discusión científica se inicia con Burkitt, Walker y Painter, en 1974, cuando se describen alteraciones en la salud de los ciudadanos norteamericanos, desconocidas en otras latitudes y etnias, fundamentalmente africanas, con una alta presencia de fibra en la dieta diaria.

Hay un elevado número de trabajos de investigación en este campo, pero llegar a conclusiones absolutas tiene sus dificultades, ya que en la entidad genérica de "fibra alimentaria" se integran productos con estructura química y propiedades muy diversas.

La propia definición de fibra ha sido objeto de interpretaciones múltiples. Para E. Rojas Hidalgo, la fibra no es una sustancia sino un concepto, más aún, una serie de conceptos diferentes en la mente del botánico, químico, fisiólogo, nutriólogo o gastroenterólogo. Y la define como "*un material complejo proveniente del mundo vegetal, resistente a la digestión por las enzimas del sistema gastrointestinal del hombre. Los componentes mayoritarios de la fibra dietética son los hidratos de carbono complejos, a excepción de la lignina*".

Las fibras incluidas en la dieta diaria son fermentadas por la microflora del colon, originando ácidos grasos de cadena corta y SH_2. Los ácidos grasos de cadena corta representan una recuperación de energía a pesar de haber eludido los tramos altos del aparato digestivo.

Una cierta novedad es que, desde 1980, ha sido autorizado por la Comunidad Europea el consumo humano de algas marinas, debido al interés que presentan sus fibras alimentarias. Son de carácter soluble: alginatos, fucanos y laminaranos.

La variedad de algas marrones presenta, en su composición química, ácidos urónicos, polisacáridos ramificados y β-glicanos.

De las algas rojas se han obtenido galactanos y xilano, formados por moléculas de β-D-xilosa y galactosa. A partir de las algas rojas se pueden obtener ulranos, formados por polisacáridos hidrosolubles.

Aunque la proporción principal es de fibra insoluble, también aportan riqueza considerable de fibra soluble. Parece que los alginatos, fucanos y ulranos pueden interferir con citocinas y factores de crecimiento implicados en la diferenciación y desarrollo celular.

Son también antiinflamatorias y anticoagulantes, hasta el punto de que las moléculas sulfatadas de las fibras de alga pueden competir en actuación con la heparina.

También tienen propiedades gelificantes, interviniendo positivamente en los fenómenos de absorción intestinal. Incluso se les atribuyen algunos efectos antivirales.

Es otro ejemplo de un alimento funcional, en la frontera del nutracéutico.

El germen como alimento

En 1908, junto a Paul Ehrlich, recibe el Premio Nobel el genial zoólogo Ilya I. Metchnikov (1845-1916). Es el primer científico que rompe la enemistad absoluta del hombre con las bacterias, describiendo la "sociabilidad de nuestros gérmenes intestinales". Investiga, entre

otras cuestiones, los estilos de vida y alimentación en países con poblaciones de llamativa longevidad. Así, por ejemplo, asocia el buen estado de salud de Bulgaria con el alto consumo de yogur. Metchnikov comprueba la presencia de un bacilo capaz de formar ácido láctico e inducir la coagulación de la caseína de la leche. Le llama: el bacilo búlgaro. A su vez, estas bacterias impiden el desarrollo de otras cepas capaces de producir putrefacción en los residuos proteicos, con carácter tóxico. Y el yogur es, pues, uno de los medios de evitar la toxicidad y prolongar la vida.

En 1921, Rettger y Chaplin, demuestran que el "bacilo búlgaro" es el bacilo acidófilo, componente normal y habitual de la flora intestinal humana.

El ácido láctico puede originarse por la propia flora acidófila intestinal o ingresar en el tubo digestivo, vehiculada por el yogur.

Más tarde se descubrirá que los microorganismos son capaces también de sintetizar vitaminas. Se han contabilizado hasta nueve factores, entre ellos el complejo B y la vitamina K.

Según la definición de Guarner *et al.*, "*los probióticos son microorganismos vivos que, ingeridos en cantidades adecuadas, producen efectos beneficiosos para la salud, que se añaden a su valor puramente nutricional*".

Estamos, pues, ante un prototipo de alimento funcional.

Bibliografía recomendada

Bermúdez de Castro JM.ª El chico de la Gran Dolina. Edit. Crítica. Madrid 2002; 178-93.

Burkitt DP, Walker ARP, Painter NS. Dietary fiber and disease. JAMA 1976; 229:1.968-74.

Cruz Cruz J. Alimentación y cultura. EUNSA. Pamplona 1991; 143-68.

García Olmedo F. Entre el placer y la necesidad. Edit. Crítica. Barcelona 2001.

González de Pablo A. Alimento, cultura, materia y ciencia. En: Hernández M, Sastre A. Tratado de Nutrición. Díaz de Santos. Madrid 1999; 4-12.

Grande Covián F. La ciencia de la alimentación. Pegaso Edit. Madrid 1947.

Guarner F. El colon como órgano: hábitat de la flora bacteriana. Alim Nutr Salud 2000; vol. 7, n.º 4; 99-106.

Lahaye M, Kaeffer B. Les fibres algales. Cah Nutr et Dietetique 1997; 32:90-9.

Mateos JA. Probióticos en salud humana: presente y futuro. Yogur Vivo 2001; n.º 9; 14-8.

Mikelsen C. La ciencia de la Nutrición. Manuales Uteha, n.º 347. México 1967.

Navarro Moll MC, Beltrán Montalván E. Soja: ¿del alimento al medicamento? Nutrición y Obesidad, junio 2000; n.º 3; 116-8.

Palou A, Serra F. Perspectivas europeas sobre los alimentos funcionales. Alim Nutr Salud 2000; vol.7, n.º 3; 76-90.

Perdigón G, Valdez JC, Rachid M. Antitumor activity of yogourth: Study of posible inmune mechanismus. J Dairy Res 1998; 129-38.

Rojas Hidalgo E. La fibra dietética. En: Rojas Hidalgo E: Los carbohidratos en nutrición humana. Madrid. Aula Médica 1994; 121-37.

Sastre Gallego A. Fibra y prebióticos: conceptos y perspectivas. Gastroenterología y Hepatología. Doyma. Barcelona. Febrero 2003; n.º 26, S1; 6-12.

Sastre Gallego A. Hombres y microbios: un pacto de supervivencia. Alim Nutr Salud 2001; vol. 8, n.º 3; 84-90.

Sastre Gallego A. La aventura científica de la Nutrición. Alim Nutr Salud 2000; vol. 7, n.º 4; 111-7.

Sastre Gallego A. La dieta mediterránea: ¿una alimentación funcional? En: Alimentos

funcionales y nutracéuticos. Luengo Fernández E. Edit. Acción Médica. Madrid 2007; 69-82.

Sastre Gallego A. Nuevos alimentos. En: Tendencias en la alimentación funcional. Serrano Ríos M, Sastre Gallego A, Cobo Sanz JM.ª Edit Danone. Barcelona 2005; 1-14.

Sastre Gallego A. Nutrición funcional. En: Gil A, Ruiz MD, Sastre A, Schwartz S. Nutrición clínica: Implicaciones del estrés oxidativo y de los alimentos funcionales. SENPE. McGraw Hill Interamericana 2001.

Sastre Gallego A. Trigo y pan en la historia del hombre. En: Libro blanco del pan. Edit. Panamericana. Madrid 2010; 15-24.

Von Haller A. Los grandes descubrimientos en el campo de la alimentación. Espasa Calpe. Madrid 1965.

Presente y futuro de los alimentos funcionales

Dra. Manuela Juárez Iglesias

Introducción

La relación alimentación y salud fue reconocida por la medicina china (1.000 años a.C.) y el sabio griego Hipócrates (hace 2.500 años) decía "*Que tus alimentos sean tu medicina y los medicamentos tu alimento*". Actualmente se dispone de evidencias científicas sobre la relación entre la alimentación y la salud, particularmente en riesgos cardiovasculares, algunos tipos de cáncer y otras enfermedades degenerativas (Bruna *et al.*, 2009; Iyer y Tomar, 2009; Shahidi, 2009; Sirtori *et al.*, 2009). Para tratar de incidir en esa relación se puede acudir a los alimentos saludables naturales y a otros alimentos de diseño específico como son los alimentos funcionales. En las sociedades industrializadas, donde una gran parte de la población tiene cubiertas las necesidades nutricionales mínimas, el consumidor a los alimentos no sólo les pide nutrientes y sabor, sino una posible mejora para la salud o una reducción de riesgos de enfermedad. Así surgen este tipo de alimentos en cuyo desarrollo tiene interés el consumidor, en consecuencia la industria pretende su comercialización y los investigadores tratan de obtener resultados que avalen desde el punto de vista científico posibles beneficios para la salud. Es importante destacar que el concepto general de alimento funcional se sustenta sobre la base de conocimientos en nutrición y salud y que de forma aislada no pueden curar ni prevenir enfermedades, pero pueden complementar unos hábitos dietéticos saludables.

Se definen como aquellos que además, de satisfacer las necesidades nutricionales básicas, pueden:

- Proporcionar beneficios para la salud.
- Reducir el riesgo de sufrir enfermedades.

Los alimentos funcionales surgen en Japón en la década de los años 80, cuando las autoridades pretendieron disminuir los costes sanitarios generados por la mayor esperanza de vida de la tercera edad y financiaron el programa FOSHE: "Foods for specific use and health". Posteriormente, durante el IV y V Programa Marco, se financiaron una Acción Concertada: "Functional Food Science in Europe" (FUFOSE) y un proyecto "Process of the Assessment of Scientific Support for Claims on Foods" (PASSCLAIM), para tratar de aportar desarrollos tecnológicos y evidencias científicas de interés para avalar alegaciones en relación con la salud de este tipo de alimentos.

Si se hace una búsqueda en la Web of Science con los términos *functional/health/food*, desde 1980 hasta 2010, se encuentran más de 4.300 publicaciones, y en torno a un 50% son posteriores al

año 2005, lo que indica el aumento espectacular de este tipo de estudios en los últimos años. Actualmente en España el mercado de los alimentos funcionales está creciendo por encima del 14% anual, y el valor de los productos comercializados supera los 3.500 millones de euros. En EE.UU. la cifra de ventas prevista en 2010 para alimentos funcionales es próxima a los 60 miles de millones de dólares.

Entre las posibles iniciativas que se pueden relacionar con el desarrollo espectacular de los alimentos funcionales se pueden citar:

- El consumidor compra alimentos con valor añadido al tradicional.
- Las organizaciones encargadas de legislar en materia de alimentos están reconociendo los beneficios de los alimentos funcionales en la salud.
- Se presta atención al potencial económico de estos productos como parte de las estrategias para disminuir el riesgo de la salud pública.
- Los grandes avances tecnológicos y la investigación científica, que documenta los beneficios para la salud de estos alimentos.

En el diseño de alimentos funcionales hay que tener en consideración que estos productos pueden integrarse a la alimentación cotidiana con los beneficios documentados y demostrados de los mismos, pero que no deben considerarse "vacunas" que remediarán las enfermedades, y que una dieta sana y equilibrada puede ser insustituible para conseguir efectos beneficiosos sobre la salud.

Trabajos científicos han avalado a constituyentes de los alimentos como ingredientes de interés para la salud: componentes derivados de las proteínas, lípidos, oligosacáridos, minerales, vitaminas y antioxidantes (FECYT, 2005; Williamson, 2009).

La tabla 1 recoge algunos de los ingredientes que están incluidos en los alimentos funcionales que se han desarro-

Tabla 1. Ingredientes funcionales y potencial actividad en los alimentos (Juárez y Mariné, 2008).

Ingrediente	Actividad biológica
Péptidos	Efecto beneficioso frente a la hipertensión
Isoflavonas (soja)	Disminución del riesgo de ciertos tipos de cáncer Reducción de síntomas de menopausia
Minerales	Retraso en la osteoporosis
Ácidos poliinsaturados	Reducción del riesgo de enfermedades cardiovasculares
Esteroles de plantas	Inhibición de la absorción de colesterol
Flavonoides, carotenoides, vitaminas antioxidantes (A, E, C)	Protección frente a ciertos tipos de cáncer y enfermedades cardiovasculares
Probióticos/prebióticos	Mejora de la flora intestinal y del estado inmunológico
Fibra alimentaria	Regulación de funciones intestinales y colesterolemia

llado de forma importante en Europa y la actividad biológica documentada.

Entre las posibilidades de elaboración de alimentos funcionales figuran:

- Incorporación a un alimento convencional de ingredientes con actividad biológica, pero sin función terapéutica sino la de prevención.
- Eliminación de constituyentes no deseados, p.ej. proteínas alergénicas.
- Sustitución de componentes de un alimento con efectos negativos por otros con efectos beneficiosos.
- Incrementar la concentración de un componente natural con efectos beneficiosos en la salud, p.ej. un micronutriente.
- Aumentar la biodisponibilidad o estabilidad de un componente con efectos beneficiosos.

Lo cierto es que la gama de productos comercializados actualmente ha aumentado de forma importante. Así, surgen en el mercado alimentos con alto contenido en determinados ácidos grasos o esteroles vegetales, péptidos bioactivos, antioxidantes, proteínas de soja, carbohidratos prebióticos, así como productos enriquecidos en minerales o vitaminas y productos fermentados mediante la utilización de bacterias probióticas.

Los desarrollos tecnológicos en este campo han sido espectaculares y estos productos, que están irrumpiendo con fuerza en los mercados internacionales, serán probablemente la herramienta más importante de la Ciencia de la Nutrición en el futuro. Destacan de forma especial el número de desarrollos en el campo de los productos lácteos, probablemente por la facilidad de incorporación de ingredientes, y, en el caso de los probióticos, son las leches fermentadas el principal vehículo, ya que la matriz permite mantener la viabilidad y actividad metabólica de las bacterias lácticas.

El Reglamento Europeo sobre declaraciones nutricionales y propiedades saludables de los alimentos, que ha entrado en vigor el mes de julio de 2007 (UE, 2006), constituye un avance importante en la regulación de la publicidad y etiquetado de estos alimentos, ya que establece las reglas que deberán seguirse por parte de la industria alimentaria para poder indicar que un alimento contiene determinadas propiedades saludables. Este tema será considerado en otro capítulo de este libro.

A continuación se recogen algunos de los ingredientes y alimentos funcionales que se comercializan y los efectos biológicos documentados para los mismos.

Péptidos bioactivos

Independientemente del valor nutricional de las proteínas como fuente de aminoácidos esenciales, algunos péptidos producidos por hidrólisis de proteínas mediante la acción de enzimas de bacterias lácticas presentes en los productos fermentados o bien en nuestro propio organismo por enzimas gástricas durante la digestión, pueden tener efectos beneficiosos para la salud, tales como antihipertensivos, antitrombóticos, opiáceos, antioxidantes, inmunomodulantes y antimicrobianos (Honorato-Pérez, 2007; Korhonen, 2009; Tizona *et al.*, 2009). Corresponden a fragmentos que se en-

cuentran inactivos dentro de las proteínas precursoras, pero que pueden liberarse mediante hidrólisis *in vivo* o *in vitro* y ejercer distintas funciones fisiológicas en el organismo. Son los péptidos con capacidad antihipertensiva los que se han utilizado de forma más generalizada, en productos funcionales comercializados.

La inhibición de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA), enzima clave en la regulación de la presión arterial, es una de las medidas terapéuticas más empleadas en la actualidad para el control de la presión arterial. Se han identificado péptidos con elevada actividad inhibidora de la ECA en hidrolizados de proteínas lácteas (α_{s1}, α_{s2} y β-caseínas), proteínas de soja, de pescado, de cereales, de pollo, etc. (Fujita *et al.,* 2006), con distintas enzimas de grado alimentario, aunque son las primeras las que más se han estudiado. En productos lácteos fermentados se ha encontrado moderada actividad inhibidora de la ECA (dependiente de la actividad proteolítica de los microorganismos empleados en su elaboración) (Vidal-Carou, 2007). Además, estos productos pueden dar lugar a péptidos con actividad antihipertensiva tras la digestión gastrointestinal en el organismo. Se han desarrollado productos con actividad inhibidora de la ECA mediante fermentación de leche con bacterias lácticas seleccionadas. Así, los tripéptidos: isoleucina-prolina-prolina (IPP) y valina-prolina-prolina (VPP), generados en la fermentación de la leche por distintas cepas de *Lactobacillus helveticus*, sobre todo a partir de la β-caseína, se encuentran en productos comercializados. Estos péptidos bioactivos no son hidrolizados por el sistema digestivo, son absorbidos y llegan a los receptores donde ejercen su efecto. Se ha documentado que esta resistencia a las enzimas digestivas se debe a la presencia de dos prolinas en el extremo C-terminal. El mecanismo de acción se basa en el bloqueo de la enzima convertidora de la ECA, importante para la regulación fisiológica de la presión arterial, pues reduce la formación de angiotensina II, responsable de la contracción arterial y, por tanto, de la elevación de la presión arterial. No obstante, en trabajos recientes no se han encontrado efectos positivos en algunas poblaciones, por lo que se ha sugerido que podría limitarse a algunos grupos de población (Geleijnse y Engberink, 2010).

Aunque se han comercializado distintos alimentos con péptidos bioactivos (galletas, sopas, vinagre), son las leches fermentadas las que ocupan un lugar destacado sobre todo en Europa. Se recomienda el consumo de 3-7 mg para conseguir una disminución de 2-10 mmHg en la presión arterial, por lo que puede ser interesante el consumo de alimentos enriquecidos en péptidos con actividad antihipertensiva en individuos con leve hipertensión arterial que no precisen tratamiento farmacológico (Franch Nadal, 2006; Germino *et al.*, 2010). No se dispone de estudios suficientes sobre la eficacia de estos péptidos en pacientes con tratamiento farmacológico. En general son necesarios más estudios para poder cumplir las exigencias reglamentarias actuales (Tizona *et al.*, 2009).

Por otra parte, se han desarrollado distintos productos suplementados con aislados o concentrados de proteínas de soja, de interés por las actividades bio-

lógicas de esas proteínas o las isoflavonas presentes, sobre las que más tarde se incidirá. Se ha documentado la disminución de los niveles de colesterol total y la protección frente a ciertos tipos de cáncer, pero es la reducción de síntomas de menopausia la alegación más sólida.

Elementos minerales. Calcio

Los especialistas en nutrición recomiendan el consumo de alimentos ricos en minerales y vitaminas para prevenir las carencias de micronutrientes. Por otra parte, evidencias recientes indican que una óptima ingesta de micronutrientes también puede contribuir a la regulación del peso corporal. Esto es concordante con muchos datos epidemiológicos que demuestran que los consumidores de niveles bajos de calcio se encuentran en mayor riesgo de mostrar obesidad, dislipidemia y el síndrome de resistencia a la insulina. La literatura disponible sugiere que una subóptima ingesta de calcio puede afectar el equilibrio de la grasa y aumentar el riesgo de desarrollar complicaciones metabólicas relacionadas. Por el contrario, una adecuada administración de alimentos ricos en calcio es eficiente para eliminar estos efectos (Major *et al.*, 2007).

De los elementos minerales presentes en los alimentos, el calcio es un nutriente de interés y, entre los alimentos funcionales desarrollados con incorporación de micronutrientes, quizás son los alimentos enriquecidos en calcio los más destacados por nivel de comercialización. El calcio tiene un papel clave en la formación, crecimiento, consolidación y mantenimiento del esqueleto, donde está el 99% del calcio y el 85% del fósforo del organismo, en una proporción 2 a 1. Un 1% del calcio está presente en fluidos extracelulares o tejidos blandos desempeñando funciones biológicas. Hay evidencias que demuestran los beneficios del calcio en la salud de huesos y dientes y en la prevención de la osteoporosis (Cashman, 2007; Lambert *et al.*, 2008). La combinación con magnesio y vitaminas D y K puede ser beneficiosa en términos de eficacia y, tal vez, para la optimización de la adhesión (Yumi *et al.*, 2008). Por otra parte, se ha documentado la protección frente a hipertensión y problemas cardiovasculares.

La leche tiene niveles altos de calcio, de 1.000-1.200 mg/l; en otros productos lácteos los contenidos varían: en las leches fermentadas los niveles son algo más altos y en los quesos dependiendo del tipo puede haber unos contenidos de 0,4 a 0,8%. El calcio de la leche es particularmente biodisponible, frente al de vegetales. En parte se atribuye a la presencia de caseinfosfopéptidos que facilitan la solubilización del calcio en la zona donde tiene lugar la absorción. Los ingredientes lácteos son por tanto excelentes para enriquecer en calcio los alimentos. Actualmente se comercializan leches enriquecidas en calcio en España, cuyo consumo supera el 20% del total, con unos contenidos de 1.500 a 1.600 mg/l de calcio. Contienen el 15% de la Cantidad Diaria Recomendada por 100 g, por lo que, de acuerdo con la legislación actual, están sujetos a las condiciones establecidas para la declaración “fuente de calcio” (UE, 2006). Fracciones de leche pueden incorporarse a otros alimentos;

sobre todo se comercializan zumos y postres, así como quesos, enriquecidos en calcio. También se comercializa a escala menor leche enriquecida en magnesio y, en algunos países, en otros minerales, tales como zinc. Además, se pueden encontrar en el mercado derivados lácteos en los que se incluyen, además de los elementos citados, hierro, cobre, yodo y potasio. Los ingredientes lácteos que se utilizan como fuentes de calcio son concentrados de leche, leche concentrada por procesos de membrana, leche en polvo, fracciones de leche tales como caseinatos y a veces se incorporan sales cálcicas.

Lípidos

Se ha documentado en distintos trabajos de investigación que los lípidos de la dieta, tales como el contenido en colesterol y en determinados ácidos grasos, pueden tener incidencia en aspectos relacionados con la salud cardiovascular, concretamente sobre el perfil lipídico del plasma. Quizás son las fracciones de los alimentos que han recibido mayor atención por parte de los especialistas en nutrición. Están constituidos fundamentalmente por triglicéridos, con pequeñas cantidades de fosfolípidos, esteroles y otros compuestos minoritarios de interés por sus implicaciones en la salud, principalmente por sus actividades como antioxidantes, tales como vitaminas liposolubles, alcoholes, hidrocarburos, etc. La fracción esterólica, dependiendo del tipo, también puede tener un efecto positivo para la salud de determinados individuos (Palou *et al.*, 2005). Algunos ácidos grasos, constituyentes de los triglicéridos, además de servir de transporte de las vitaminas liposolubles pueden reducir el riesgo cardiovascular (Sanderson *et al.*, 2004; Kelley *et al.*, 2008).

Esteroles vegetales

Aunque el colesterol es un esterol indispensable para la vida, se ha demostrado que se deben controlar sus niveles en sangre, sobre todo del ligado a lipoproteínas de baja densidad (LDL-colesterol), a fin de minimizar el riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares. Por lo general, para mejorar la hipercolesterolemia se aconseja la realización de actividad física y el consumo de una dieta baja en grasas saturadas y colesterol (Hu *et al.*, 2007; Smith *et al.*, 2007; Merchant *et al.*, 2008). Los esteroles vegetales son compuestos que se encuentran de forma natural, aunque en bajas concentraciones, en la fracción insaponificable de los aceites vegetales; en menor concentración se encuentran en legumbres, cereales, frutas, verduras y algunos frutos secos. Los esteroles vegetales más comunes son β-sitosterol, estigmasterol y campesterol. Se ha encontrado, tanto en ensayos en animales como en ensayos clínicos, que los esteroles de plantas en la dieta reducen la absorción de colesterol, pero no de forma significativa a los niveles que se encuentran naturalmente presentes en los alimentos. Los estanoles vegetales son esteroles sin el doble enlace de la molécula, que se presentan en cantidades mucho más pequeñas aún en muchas de las mismas fuentes citadas. Además de presentarse en forma libre se encuentran también con el grupo hidroxilo esterificado, sobre todo con ácidos grasos. Los esteroles ve-

getales esterificados con ácidos grasos ω-3 pueden aportar algún efecto beneficioso añadido para la salud (Normen *et al.*, 2004a). Las formas esterificadas, que dependiendo de la fuente pueden llegar al 50% del total, aumentan su liposolubilidad y, por tanto, su facilidad para incorporar a alimentos con grasa.

El interés nutricional de los esteroles vegetales radica en el hecho de que estos compuestos tienen una estructura similar al colesterol (sólo con un grupo metilo o etilo en el carbono 24) y en la capacidad de disminuir el colesterol del plasma y del LDL-colesterol (Tapiero *et al.*, 2003; Normen *et al.,* 2004 b; Jones, 2009), por lo que su consumo puede ser de interés en asociación con fármacos reductores de colesterol (Ellegard *et al.*, 2007; Varady *et al.*, 2007). En cuanto al mecanismo de acción, aunque hay distintas alternativas, su habilidad para desplazar el colesterol de las micelas formadas para su absorción, y/o la precipitación junto con el colesterol en el lumen intestinal, refuerza la vía que explica la inhibición de la absorción y conduce a reducciones significativas en sangre (Tapiero, 2003). Aunque el potencial de estos componentes para disminuir el colesterol es un hecho que se conoce desde hace años, las cantidades que se consumen en una dieta convencional no son suficientes para tener un efecto significativo de disminución del colesterol. La incorporación de cantidades importantes de estanoles y esteroles vegetales en la dieta puede ser una realidad con el consumo de los alimentos funcionales comercializados con el objetivo de disminuir el riesgo para la enfermedad cardiovascular.

Las margarinas fueron las primeras comercializadas, pero se han desarrollado también leches fermentadas, mayonesas y productos tipo queso enriquecidos en esteroles vegetales. El aporte de 1,5-2 g en estos productos puede dar lugar a una reducción del 5-15% de los niveles de LDL-colesterol, sin modificar el HDL ni los triglicéridos, y se ha comprobado que mayores aumentos en la ingesta no conllevan correspondientes descensos en los niveles de colesterol (Recio y López-Fandiño, 2005; De Jong *et al.*, 2007; Rudkowska, 2008). No obstante, el consumo en exceso de alimentos enriquecidos en esteroles vegetales puede afectar la biodisponibilidad de otros constituyentes liposolubles tales como carotenoides (provitamina A) y tocoferoles (vitamina E). Estudios con yogur bajo en grasa y leche adicionados con esteroles vegetales y con un consumo de 1,5 ó 2 g al día de estos componentes no evidenciaron disminución de la biodisponibilidad de β-caroteno (Goncalvez *et al.*, 2007; Seppo *et al.*, 2007). No obstante, se recomienda consumir alguna fruta o verdura rica en carotenoides, al introducir en la dieta esos alimentos. En general los alimentos funcionales que se comercializan llevan los niveles citados de esteroles vegetales, que es la cantidad que se recomienda consumir (EFSA, 2007).

Ácidos grasos omega-3

Hay evidencias científicas, avaladas por ensayos clínicos, de los efectos beneficiosos de los ácidos grasos ω-3, principalmente los de cadena larga, eicosapentaenoico C20:5 (EPA) y docosahexaenoico C22:6 (DHA), en la prevención de enfer-

medades cardiovasculares (Gogus y Smith, 2010). En esta línea se comercializan preparados con base láctea enriquecidos en ácidos insaturados a partir de leche parcialmente desnatada y la incorporación de aceites ricos en ácidos grasos monoinsaturados y ω-3 procedentes de aceites de pescado y aceites vegetales. La composición en ácidos grasos de los preparados comercializados tienen muy reducido el contenido en ácidos saturados (< 20%), un contenido alto en monoinsaturados (> 55%) y poliinsaturados (> 20%), con niveles altos de ω-3, incluidos EPA y DHA. En estos productos comercializados hay cantidades variables de estos ácidos ω-3, en el intervalo de 80 a 110 mg en una ración de 250 ml, por tanto, aportan en torno a la mitad de la ingesta diaria recomendada.

Además de esos productos, que fueron los primeros comercializados, se han desarrollado margarinas, aceites, galletas, etc., con contenidos incrementados en ácidos ω-3 de cadena corta o larga. La incorporación de anchoas en el relleno de aceitunas también es una alternativa para incrementar los niveles de ácidos ω-3 de cadena larga. Modificando la alimentación de las aves se puede conseguir que la carne y los huevos aumenten los niveles de ácidos ω-3 que se comercializan. Además, se han desarrollado y puesto en el mercado productos cárnicos con incorporación de aceites, dirigidos a que la relación ω-6/ω-3 disminuya, de interés por lo indicado a continuación. El ácido ω-3 de cadena corta (α-linolénico), presente en aceites vegetales como el de linaza y, en menor medida, el de soja, puede convertirse por vía endógena en EPA y en DHA (Mesa-García *et al.*, 2005). El ácido linoleico (ω-6) está ampliamente distribuido en las plantas, principalmente en los aceites de semillas de maíz, girasol y soja, es precursor del ácido araquidónico C20:4, ω-6 (AA) y de potentes eicosaniodes proinflamatorios y protrombóticos. El EPA puede inhibir el metabolismo del AA de forma competitiva y suprimir o limitar la producción de los eicosanoides más proinflamatorios (Miles *et al.*, 2004). Una relación óptima ω-6/ω-3 en la dieta da lugar a una producción adecuada de ácidos grasos poliinsaturados ω-3 de cadena larga en el organismo, por vía enzimática (Igarashi *et al.*, 2007). Aunque no hay consenso sobre la relación óptima, se estima que no debe ser superior a 5:1. El consumo de ácidos grasos de la serie ω-6 en algunas dietas es mucho mayor que el consumo de los de la serie ω-3, dados los altos contenidos en linoleico en los aceites vegetales más consumidos y la limitada presencia de linolénico en la dieta, lo que puede dar lugar a aumentos en la relación citada hasta 10:1.

Los ácidos grasos poliinsaturados (PUFA) de cadena larga y los ω-3 se aceptan extensamente como parte de una nutrición moderna debido a sus efectos beneficiosos sobre el metabolismo. El efecto protector más reconocido de los ácidos grasos ω-3 es en relación con enfermedades inflamatorias cardiovasculares y el cáncer, lo que ha llevado a considerar a estos ingredientes en lugar destacado frente a otros. Sin embargo, aún no se conoce la dosis correcta de ω-3 o las posibles incidencias con fármacos, otros alimentos y suplementos dietéticos. Otro

aspecto divulgado de los ácidos ω-3 es que protegen e incluso aumentan el efecto en el tratamiento médico de enfermedades importantes tales como Alzheimer, esclerosis múltiple y cáncer. Estos informes han conducido a que estos ingredientes sean de los más aceptados en cuanto a efectos beneficiosos en la dieta.

La sustitución de grasa saturada por otras mono o poliinsaturadas, presentes en la dieta mediterránea, junto con actividad física, se considera efectiva para disminuir los niveles de colesterol plasmático y LDL-colesterol (Mesa-García *et al.*, 2005). A pesar de la importancia de los estudios realizados, todavía son precisos nuevos trabajos que establezcan la importancia real de los ácidos grasos ω-3.

Ácido linoleico conjugado

La grasa de leche contiene entre los ácidos grasos insaturados, ácido linoleico conjugado (CLA) y ácido *trans*-vacénico (TVA, su precursor fisiológico), al que se le atribuyen propiedades de interés para la salud (De la Fuente y Juárez, 2004). El CLA es una mezcla de isómeros del ácido octadecadienoico, con dos dobles enlaces conjugados, que ha recibido especial atención por parte de diferentes grupos de investigación en los últimos años, debido a sus efectos potencialmente beneficiosos para la salud humana, particularmente como agente anticarcinogénico y antiarteriosclerótico (Benjamin y Spener, 2009). Entre los isómeros de CLA el *cis*-9 *trans*-11 es el isómero mayoritario y al que se atribuyen la mayor parte de sus propiedades biológicas. También hay que destacar el isómero *trans*-10 *cis*-12 por la importancia que numerosos estudios le conceden en la disminución de la síntesis de triglicéridos. Sin embargo, los niveles de este ácido en la grasa de leche son muy bajos.

Con el objetivo de incrementar los niveles de CLA en los productos lácteos se ha modificado la dieta del ganado incorporando suplementos procedentes de semillas o aceites ricos en PUFA, con lo que se ha conseguido aumentar su contenido (Gómez-Cortés *et al.*, 2009). Actualmente, se ha empezado a comercializar leche con los contenidos en CLA y ácidos ω-3, incrementados por vía natural, con la utilización de dietas suplementadas o basadas mayoritariamente en pasto.

Por otra parte, se comercializan preparados lácteos enriquecidos en Tonalín, producto obtenido a partir del aceite de cártamo, rico en dos isómeros de CLA *cis*-9 *trans*-11 C18:2 y *trans*-10 *cis*-12 C18:2, presentes en proporciones comparables. Son productos tipo "leche" o "yogur" con contenidos en grasa del 1 y 3,9%, respectivamente, y en ácidos poliinsaturados del 60-70%. Como alegación se indica la inhibición de la lipogénesis (formación de tejido graso) y favorecer la transformación de grasa en energía (Whigham *et al.*, 2007).

En la línea de incorporación de **componentes liposolubles** destacan, por el alto nivel de comercialización, las leches desnatadas adicionadas de vitaminas, sobre todo las A, E y D, que han de cumplir los contenidos recogidos en la legislación vigente en cuanto a porcentaje de la cantidad diaria recomendada para la

denominación (UE 2006; Neve *et al.*, 2008). Asimismo, se han comercializado derivados lácteos que además de las vitaminas liposolubles incluyen algunas del grupo B y ácido fólico.

Otros productos

Desde hace años se comercializan aceites a partir de semillas modificadas mediante técnicas de mutagénesis e hibridación convencionales, que no implican el uso de organismos genéticamente modificados. Tienen una composición en ácidos grasos muy diferente a la de los aceites convencionales y pueden ser utilizados en aplicaciones variadas dependiendo de su composición, tal como el girasol alto oleico, con una composición en ácidos grasos comparable al de oliva (Cantisan *et al.*, 2000).

Otro tema de interés es la utilización de aceites y grasas de baja digestibilidad (particularmente de aquellos susceptibles de ser utilizados en aplicaciones a elevada temperatura), que proporcionan a los alimentos similares características organolépticas que los aceites, pero se caracterizan por no ser hidrolizados por la lipasa pancreática y, por tanto, no son absorbidos, por lo que se pueden utilizar como sustitutos no calóricos de las grasas comestibles. Tal es el caso de los poliésteres de sacarosa con ácidos grasos, que se comercializan con el nombre de Olestra (Bimal y Zhang, 2006), aprobados como no tóxicos por la FDA en 1996, pero de uso limitado para algunos productos tipo *snacks*. No obstante, su uso está sometido a controversia por su afinidad por las vitaminas liposolubles y carotenoides (Neuhouser *et al.*, 2006).

Prebióticos

Hay un interés creciente para influir positivamente en la microbiota intestinal humana a través de la dieta por el uso de prebióticos y/o probióticos, que favorecen la composición microbiana en el tracto gastrointestinal a favor de los géneros *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, de interés para la salud. Los hidratos de carbono no digeribles, como los oligosacáridos, son potenciales prebióticos y hay trabajos que estudian el metabolismo de estas bacterias en esos medios (Van der Broek *et al.*, 2008). Los prebióticos o fibra soluble se definen como los ingredientes alimentarios no digeribles que afectan beneficiosamente al huésped mediante la estimulación selectiva del crecimiento y/o actividad de un número limitado de bacterias en el colon. La eficacia se basa en su capacidad para resistir la digestión en el intestino delgado y alcanzar el intestino grueso donde se pueden utilizar por microorganismos específicos. Se utilizan como prebióticos la inulina y sus derivados, fructooligosacáridos y oligosacáridos de origen lácteo como la lactulosa. Los dos primeros, que son los más utilizados, se encuentran presentes en el trigo, vegetales y frutas (cebolla, achicoria, ajo, puerros, alcachofas y plátanos). Debido a su estructura son fermentados en el colon por bacterias endógenas dando lugar a sustratos metabólicos y energéticos. Algunos autores han sugerido una dosis de 4-20 g/día, pero aún no existe una cantidad recomendada (Tuohy *et al.*, 2003). En cuanto a las actividades biológicas, se han descrito: cambios en la composición de la flora intestinal, por aumento en la población de bifidobac-

terias y lactobacilos, descenso del pH, lo que puede favorecer la absorción del calcio, producción de ácidos de cadena corta, que favorecen el transporte de Ca^{+2}, Mg^{+2} y Fe^{+2}, y un efecto laxante. Por otra parte, se han documentado, en combinación con probióticos, efectos positivos sobre la microecología y patología de la cavidad oral y estómago (Lenoir-Wijnkoop *et al.*, 2007).

Se comercializan alimentos funcionales que llevan incorporada fibra soluble, sobre todo zumos, leche y productos lácteos, como yogures, galletas, cereales, etc. Por otra parte se ha empezado a utilizar prebióticos en leches adaptadas o maternizadas para imitar la leche humana, que tiene contenido alto en oligosacáridos, aunque no hay datos suficientes sobre los efectos en lactantes (Recio y López-Fandiño, 2005). Los oligosacáridos de la leche materna son considerados el prototipo de los prebióticos, ya que estimulan el crecimiento preferencial de *Bifidobacterium* y *Lactobacillus*, en el colon de neonatos alimentados exclusivamente con leche materna.

De acuerdo con el reciente Reglamento de la UE (2006), los alimentos comercializados con la denominación "Fuente de fibra" deberán tener un contenido mayor de 3 g/100 g; y la denominación "Alto contenido en fibra" deberá incluir niveles mayores de 6 g/100 g.

Probióticos

Los probióticos se definieron en un informe de FAO/OMS como "microorganismos vivos que ingeridos en cantidades adecuadas ejercen un efecto beneficioso para la salud del consumidor" (FAO/WHO, 2002 y 2006). Como se ha indicado, las leches fermentadas constituyen el principal vehículo de probióticos; hay una larga serie de lácteos funcionales en esta línea (incluidos quesos) y los grupos bacterianos más utilizados son: lactobacilos y bifidobacterias.

Entre los beneficios documentados en estudios clínicos destacan la mejora en la digestibilidad de la lactosa, en la diarrea asociada a antibióticos, en gastroenteritis infantiles y en las inflamaciones intestinales (Rodríguez, 2009; Rabot *et al.*, 2010). Se ha documentado la incidencia positiva de los probióticos en prevenir y aliviar trastornos gastrointestinales en pacientes con síndrome crónico del cansancio, por el posible efecto en la ecología microbiana intestinal y en el sistema inmune (Sullivan, 2009). Otros posibles efectos gastrointestinales que requieren el apoyo de más estudios clínicos es el papel de los probióticos en la flora endógena, en el sistema inmune y en modulación de la carcinogénesis (Yan y Polk, 2010).

Para prolongar el efecto de los probióticos se comercializan alimentos que conllevan la combinación con prebióticos. Se están utilizando los probióticos y prebióticos en fórmulas infantiles en un intento de modificar la colonización bacteriana del intestino del recién nacido y así prevenir las enfermedades infecciosas intestinales, aunque son necesarios más estudios sobre los efectos en lactantes.

Los probióticos corresponden al grupo de ingredientes activos con potenciales

efectos positivos para la salud. La Federación Internacional de Lechería ha publicado un documento (IDF, 2008) con las pautas para establecer las propiedades fisiológicas y funcionales de los probióticos y hay revisiones recientes que han recogido el estado actual sobre el tema (Morelli, 2009).

Fitoestrógenos

Los fitoestrógenos son compuestos químicos no esteroideos, similares a los estrógenos humanos, que se encuentran en los vegetales. Son de naturaleza polifenólica, principalmente flavonoides y se encuentran normalmente en muy pequeñas cantidades en los alimentos. Los mejor conocidos y los más importantes son las isoflavonas de la soja.

El interés de estas moléculas se debe a que en ensayos en animales se ha observado que contribuyen a prevenir cánceres, pérdida ósea y reducen los niveles de triglicéridos y colesterol (Limer y Speirs, 2004; Espin *et al.*, 2007). En estudios clínicos se han mostrado potenciales disminuciones de los niveles de colesterol total, y de la relación colesterol total/HDL-colesterol (Hallund, 2006), protección frente a ciertos tipos de cáncer (Heald *et al.*, 2007; Torres-Sánchez *et al.*, 2009), pero la reducción de síntomas de menopausia es la alegación más sólida. No obstante, se han encontrado diferencias en la biodisponibilidad de isoflavonas en distintos grupos étnicos (Vergne *et al.*, 2009).

Tradicionalmente, en comunidades asiáticas se han consumido contenidos relativamente altos de alimentos que contienen fitoestrógenos, sobre todo soja, sin efectos negativos. Como se ha indicado se comercializan productos suplementados con proteínas de soja, de interés por las propias proteínas o por las isoflavonas.

Un fitoestrógeno, de interés en relación con la salud cardiovascular, que está siendo muy estudiado es el resveratrol. Se encuentra en la piel de la uva, así como en los cacahuetes y arándanos. Se están actualmente ensayando alternativas tecnológicas para aumentar los niveles en la uva y el vino (González-Barrio *et al.*, 2009).

Consideraciones finales

Hay muchos otros desarrollos, por ejemplo de ingredientes de interés para combatir el sobrepeso (Picó *et al.*, 2006) y para mejorar el rendimiento físico (Zadik *et al.*, 2009), pero faltan evidencias científicas de sus efectos.

Por tanto, además de seguir investigando los mecanismos moleculares de los efectos de la nutrición en la salud, en el futuro se seguirán estudiando acciones específicas de interés para la salud de componentes e ingredientes de los alimentos y otros efectos positivos para la salud del consumo de alimentos funcionales. Además es imprescindible seguir aportando evidencias científicas sobre acciones específicas de interés para la salud de componentes e ingredientes de los alimentos, para poder cumplir las exigencias del Reglamento citado.

Por otra parte, se conoce que las bases moleculares de las enfermedades más comunes se deben a interacciones entre

múltiples genes y ciertos factores ambientales, y la alimentación es un factor ambiental de la máxima importancia. Por tanto, será interesante en un futuro avanzar también en el estudio de la interacción entre factores genéticos y nutrición, para poder diseñar una alimentación adaptando las necesidades nutricionales al genotipo de cada individuo.

Bibliografía recomendada

Benjamin S, Spener F. Conjugated linoleic acids as functional food: an insight into their health benefits. Nutri Metabolism 6, September (36) 2009; doi:10.1.186/1.743-7.075.

Bimal C, Zhang GN. Olestra: A solution to food fat? Food Rev Int 2006: 22:245-58 .

Bruna C, Eichholz I, Rohn S, Kroh LW, Huyskens-Keil S. Bioactive compounds and antioxidant activity of cocoa hulls (Theobroma cacao L.) from different origins J Appl Botany Food Quality-Angewandte Botanik 2009; 83:9-13.

Cantisan S, Martínez-Force E, Garcés R. Enzymatic studies of high stearic acid sunflower seed mutants. Plant Physiol Biochem 2000; 38:377-82.

Cashman KD. Diet, nutrition, and bone health. J Nutr 2007; 137:2.507S-12S.

De Jong N, De Zuur A , Wolfs MCJ , Wendel-Vos GCW, Van Raaij JMA, Schuit AJ. Exposure and effectiveness of phytosterol/-stanol-enriched margarinas. Eur J Clin Nutr 2007; 61:1.407-15.

De la Fuente MA, Juárez M. El ácido linoleico conjugado en la leche y los productos lácteos. Alimentación. Nutrición y Salud 2004; 11:101-13.

EFSA. European Food Safety Authority. Consumption of Food and beverages with Added Plant Sterols in the European Union. 2007.

Ellegard LH, Andersson SW, Normen AL, Andersson HA. Dietary plant sterols and cholesterol metabolism. Nutr Rev 2007; 65: 39-45.

Espín JC, García-Conesa MT, Tomás Barberán FA. Nutraceuticals: Facts and fiction. Phytochem 2007; 68:2.986-3.008.

FAO/WHO. Guidelines for the evaluation of probiotics in food. 2002. ftp://ftp.fao.org/es/esn/food/ wgreport2.pdf.

FAO/WHO. Probiotics in food. Health and nutritional properties and guidelines for evaluation. En “FAO Food and Nutrition Paper 85”, 2006. ftp://ftp.fao.org/docrep/fao/009/a0512e/a0512e00.pdf.

FECYT (Fundación Española para la Ciencia y la Tecnología). Alimentos Funcionales. Madrid, FECYT, 2005.

Franch-Nadal. Papel de los péptidos activos en el control de la hipertensión arterial. Jano 2006; 1.621: 86-8.

Fujita H, Yokoyama K, Yoshikawa M. Classification and Antihypertensive Activity of Angiotensin I-Converting Enzyme Inhibitory Peptides Derived from Food Proteins. J Food Sci 2006; 65:564-9.

Geleijnse JM, Engberink MF. Lactopeptides and human blood pressure. Curr Opin Lipidol 2010; 21:58-63.

Germino FW, Neutel J, Nonaka M, Hendler SS. The Impact of Lactotripeptides on Blood Pressure Response in Stage 1 and Stage 2 Hypertensives. J Clin Hypertension 2010; 12:153-9.

Gogus U, Smith C. n-3 omega fatty acids: a review of current knowledge. In J Food Sci Technol 2010; 45:417-36.

Gómez-Cortés P, Bach A, Luna P, Juárez M, De la Fuente MA. Extruded linseed on Ewes Rations Improves omega-3 Fatty Acids and Conjugated Linoleic Acid Contents in Cheese and Milk Fat. J Dairy Sci 2009; 92:4.122-34.

Goncalves S, Maria AV, Silva-Herdade AS, Silva JME, Saldanha. Milk enriched with phytosterols reduces plasma cholesterol levels in

healthy and hypercholesterolemic subjects. Nutr Res 2007; 27:200-5.

González-Barrio R, Vidal-Guevara ML, Tomás Barberán FA, Espin JC. Preparation of a resveratrol-enriched grape juice based on ultraviolet C-treated berries. Inno Food Sci Emerg Technol 2009; 10:374-82.

Hallund J, Bugel S, Tholstrup T, Ferrari M, Talbot D, Hall WL, Reimann M, Williams CM, Wiinberg N. Soya isoflavone-enriched cereal bars affect markers of endothelial function in postmenopausal women. Brit J Nutri 2006; 95:1.120-6.

Heald CL, Ritchie MR, Bolton-Smith C, Morton MS, Alexander FE. Phyto-oestrogens and risk of prostate cancer in Scottish men. Brit J Nutrit 2007; 98:388-96.

Honorato-Pérez J. Péptidos lácteos activos e hipertensión arterial. Alimentación, Nutrición y Salud 2007; 14:69-75.

Hu G, Jousilahti P, Antikainen R, Tuomilehto J. Occupational, commuting, and leisure-time physical activity in relation to cardiovascular mortality among Finnish subjects with hypertension. Am J Hypertens 2007; 20:1.242-50.

IDF. Physiological and functional properties of probiotics. Bulletin International Dairy Federation 2008; 428.

Igarashi M, DeMar JC, Ma KZ, Chang L, Bell JM. Docosahexaenoic acid synthesis from alpha-linolenic acid by rat brain is unaffected by dietary n-3 PUFA deprivation. J Lipid Res 2007; 48:1.150-8.

Iyer R, Tomar SK. Folate. A Functional Food Constituent. J Food Sc 2009; 74:R114-22.

Jones PJH, AbuMweis SS. Phytosterols as functional food ingredients: linkages to cardiovascular disease and cancer. Current Opinion Clin Nut Met Care 2009; 12:147-51.

Juárez M, Mariné A. Ingredientes funcionales. En Nutrición y Alimentación. Nuevas perspectivas. McGraw-Hill-Interamericana 2008; 233-52.

Kelley DS, Siegel D, Vemuri M, Chung GH, Mackeyz BE. Docosahexaenoic acid supplementation decreases remnant-like particle-cholesterol and increases the (n-3) index in hypertriglyceridemic men. J Nutr 2008; 138: 30-5.

Korhonen. Bioactive milk proteins and peptides: from science to functional applications. Australian J. Dairy Technol 2009; 64:16-25.

Lambert HL, Eastell R, Karnik K, Russell JM, Barker ME. Calcium supplementation and bone mineral accretion in adolescent girls: an 18-mo randomized controlled trial with 2-y follow-up. Am Clin Nutr 2008; 87:455-62.

Lenoir-Wijnkoop I, Sanders ME, Cabana MD, Caglar E, Corthier G, Rayes N, Sherman PM, Timmerman HM, Vaneechoutte M, Van Lool J, Wolvers DAW. Probiotic and prebiotic influence beyond the intestinal tract. Nutr Rev 2007; 5:469-89.

Limer JL, Speirs V. Phyto-oestrogens and breast cancer chemoprevention. Breast Cancer Res 2004; 6:119-27.

Major GC, Alarie F, Dore J, Phouttama S, Tremblay A. Supplementation with calcium plus vitamin D enhances the beneficial effect of weight loss on plasma lipid and lipoprotein concentrations. Am J Clin Nutr 2007; 85:54-9.

Merchant AT, Kelemen LE, de Koning L, Lonn E, Vuksan V, Jacobs R, Davis B, Teo KK, Yusuf S, Anand SS. Interrelation of saturated fat, trans fat, alcohol intake, and subclinical atherosclerosis. Am J Clin Nutr 2008; 87:168-74.

Mesa-García MD, Aguilera CM, Linde J, Ramírez-Tortosa MC, Gil-Hernández A. Lípidos insaturados como alimentos funcionales. En: Alimentos Funcionales. Madrid, FECYT, 2005; 215-80.

Miles EA, Banerjee T, Dooper MM, M'Rabet L, Graus YM, Calder PC. The influence of different combinations of gamma-linolenic acid, stearidonic acid and EPA on immune function in healthy young male subjects. Brit J Nutr 2004; 91:893-903.

Morelli L. Health claims for probiotics: substantiating claims according to European regulation. Aust Dairy Technol 2009; 64:148-51.

Neuhouser ML, Rock CL, Kristal AR, Patterson RE, Neumark-Sztainer D, Cheskin LJ,

Thornquist MD. Olestra is associated with slight reductions in serum carotenoids but does not markedly influence serum fat-soluble vitamin concentrations. Am J Clin Nutri 2006; 83:624-31.

Neve J, Pincemail J. Antioxydants alimentaires: vitamines, oligoéléments et non-nutrients. En Roberfroid MB, Coxam V, Delzenne N Aliments fonctionnels (2.ª ed.). Tec&Doc Lavoisier Paris. 2008; 204-41.

Normen L, Shaw CA, Fink CS, Awad AB. Combination of phytosterols and omega-3 fatty acids: a potential strategy to promote cardiovascular health. Curr Med Chem Cardiovascular Hematolical Agents 2004a; 2:1-12.

Normen L, Frohlich J, Trautwein E. Role of plant sterols in cholesterol lowering. En: Phytosterols as Functional Food Components and Nutraceuticals, Dutta PC (ed.), New York, Marcel Dekker Inc 2004b; 243-315.

Palou A, Picó C, Bonet ML, Oliver P, Serra F, Rodríguez AM, Ribot J. El libro blanco de los esteroles vegetales. Barcelona. Instituto Flora. 2005.

Picó C, Oliver P, Priego T, Sánchez J, Palou A. Alimentos funcionales y obesidad: estrategias, eficacia y seguridad. Rev Esp Obes 2006; 4:156-74.

Rabot S, Rafter J, Rijkers GT, Watzl B, Antoine JM. Guidance for Substantiating the Evidence for Beneficial Effects of Probiotics: Impact of Probiotics on Digestive System Metabolism. J Nutri 2010; 140:677S-89S.

Recio I, López-Fandiño R. Ingredientes y productos lácteos funcionales: bases científicas de sus efectos en la salud, En: Alimentos Funcionales. Madrid, FECYT, 2005; 23-100.

Rodríguez C, Medici M, Rodríguez AV. Prevention of chronic gastritis by fermented milks made with exopolysaccharide-producing *Streptococcus thermophilus* strains. J Dairy Sci 2009; 92: 2.423-34.

Rudkowska I, AbuMweis SS , Nicolle C, Jones PJH. Cholesterol-Lowering Efficacy of Plant Sterols in Low-Fat Yogurt Consumed as a Snack or with a Meal. J Am College Nutri 2008; 27:588-95.

Sanderson P, Olthof M, Grimble RF, Calder PC, Griffin BA, de Roos N M, Belch J J, Muller DP, Vita JA. Dietary lipids and vascular function: UK Food Standards Agency workshop report. Brit J Nutr 2004; 91:491-500.

Seppo L, Jauhiainen T, Nevala R, Poussa T, Korpela R. Plant stanol esters in low-fat milk products lower serum total and LDL colesterol. Eu J Nutr 2007; 46:111-7.

Shahidi F. Nutraceuticals and functional foods: whole versus processed foods. Trends Food Sci Technol 2009; 20:376-87.

Sirtori CR, Galli C, Anderson JW, Sirtori E, Arnoldi A. Functional foods for dyslipidaemia and cardiovascular risk prevention. Nutr Res Rev 2009; 22:244-61.

Smith LV, Borch-Johnsen K, Jorgensen T. Commuting physical activity is favourably associated with biological risk factors for cardiovascular disease. Eur J Epidemiol 2007; 22:771-9.

Sullivan A, Nord CE, Evengard B. Effect of supplement with lactic-acid producing bacteria on fatigue and physical activity in patients with chronic fatigue syndrome. Nutr J 2009; 8(4) (26 January) doi: 10.1186/1475-2891.

Tapiero H, Townsend D M, Tew KD. Phytosterols in the prevention of human pathologies. Biomed Pharmacother 2003; 57:321-5.

Tizona F, Criscione A, Guastella AM, Zuccaro A, Bordonaro S, Marletta D. Bioactive peptides in dairy products. Ital J Anim Sci 2009; 8:315-40.

Torres-Sánchez L, Galván-Portillo M, Wolff MS, López-Carrillo L. Dietary consumption of phytochemicals and breast cancer risk in Mexican women. Public Health Nutr 2009; 12:825-31.

Tsuda T. Regulation of Adipocyte Function by Anthocyanins; possibility of Preventing the Metabolic Syndrome. J Agric Food Chem 2008; 56:642-6.

Tuohy K, Probert H, Smejkal C, Gibson G. Using probiotics and prebiotics to improve gut health. Drug Discov Today 2003; 8:692-700.

Unión Europea. Reglamento CE N.º 1924/ 2006 del Parlamento Europeo y del Consejo

de 20 de diciembre de 2006 relativo a las declaraciones nutricionales y de propiedades saludables en los alimentos. DOCE n.º L12 de 18 de enero de 2007.

Van den Broek LAM, Hinz SWA, Beldman G, Vincken JP, Voragen AGJ. Bifidobacterium carbohydrases-their role in breakdown and synthesis of (potential) prebiotics. Mol Nutr & Food Res 2008; 52:146-63.

Varady KA, Houweling AH, Jones PJH. Effect of plant sterols and exercise training on cholesterol absorption and synthesis in previously sedentary hypercholesterolemic subjects. Translat Res 2007; 149:22-30.

Vergne S, Sauvant P, Lamothe V, Chantre P, Asselineau J, Pérez P, Durand M, Moore N, Bennetau-Pelissero C. Influence of ethnic origin (Asian *vs*. Caucasian) and background diet on the bioavailability of dietary isoflavones. Brith J Nutr 2009; 102: 1.642-53.

Vidal Carou C. Péptidos antihipertensivos. Yogur vivo 2007; 26:15-22.

Whigham LD, Watras AC, Schoeller DA. Efficacy of conjugated linoleic acid for reducing fat mass: a meta-analysis in humans. Am J Clin Nutr 2007; 85;1.203-11.

Williamson C. Functional foods: what are the benefits? Br J Community Nurs 2009; 14: 230-6.

Yan F, Polk D. Probiotics: progress toward novel therapies for intestinal diseases. Curr Opin Gastroenterol 2010; 26:95-101.

Yumi Y, Toshiyuki O, Kozo T, Toru K, Kiyomi S, Hajime O. Association of hip fracture incidence and intake of calcium, magnesium, vitamin D, and vitamin K. Eu J Epidemiol 2008; 23:219-25.

Zadik Z, Nemet D, Eliakim A. Hormonal and Metabolic Effects of Nutrition in Athletes. J Pediatric Endocrinol & Metabolism 2009; 22:769-77.

La genética en la alimentación y en la nutrición: pasado, presente y futuro

Dr. Daniel Ramón Vidal

De los albores de la agricultura a la ingeniería genética

Contrariamente a lo que mucha gente piensa, emplear genética en la alimentación y la nutrición no es nuevo. Desde hace 12.000 años, en los albores de la agricultura y la ganadería, el hombre ha mejorado las razas de animales de granja y las variedades vegetales comestibles utilizando técnicas genéticas (García Olmedo, 2009). Comenzó domesticando estos organismos y acabó mejorándolos mediante el empleo de genética (Reichholf, 2009). Para ello utilizó varias técnicas. De entre todas ellas las más utilizadas han sido la hibridación, conocida como cruce sexual, y la aparición de mutantes espontáneos, también llamada variabilidad natural.

En la primera de estas técnicas se cruzan dos organismos parentales portadores cada uno de ellos de una característica agroalimentaria relevante persiguiendo conseguir en el híbrido resultante las características positivas de los dos (Cubero, 2003). Por ejemplo, se puede cruzar una variedad con buenas propiedades organolépticas y que tenga baja productividad con otra con buena productividad en campo pero falta de aroma y sabor. En el híbrido se busca una alta productividad y un buen perfil organoléptico. Dado que cada uno de estos parentales tiene un genoma con varias decenas de miles de genes, lo que ocurre a nivel molecular en estos cruces es la mezcla al azar de los miles de genes de cada progenitor, de forma que la combinación con los genes adecuados será minoritaria. Pero los mejoradores son capaces de seleccionar los híbridos adecuados entre esa descendencia. Por complicada que parezca, esta tecnología ha funcionado magníficamente, de hecho un porcentaje altísimo de variedades vegetales y razas animales que consumimos en nuestra dieta son productos de procesos de cruce y selección. Así se han conseguido las variedades de trigo con las que se producen las harinas panaderas. Los genomas de estas variedades son un auténtico puzzle de cromosomas que pueden llegar a tener hasta seis pares de cada cromosoma cuando las variedades ancestrales que se cultivaban en el Sudeste Asiático hace 8.000 años tenían dos. Otro ejemplo de mejora por cruce sexual hace referencia a las gallinas ponedoras de huevos. En la década de los cincuenta del siglo pasado las razas más productoras ponían 70 huevos por año. Aplicando técnicas de cruce sexual se han logrado razas que en la actualidad ponen 300 huevos por año.

Al aplicar la segunda de las técnicas anteriormente mencionadas, la mutación, se seleccionan nuevos individuos mu-

tantes que, también al azar, han cambiado uno o unos pocos de las decenas de miles de genes de su genoma consiguiendo una nueva combinación mucho más eficaz desde el punto de vista agroalimentario. Un caso claro son las coles. Estos vegetales no existían hace 5.000 años. Son el fruto de una mutación en el genoma de un ancestro evolutivo ya desaparecido sobre un gen que controlaba el desarrollo de las yemas florales. Otras mutaciones en genes que controlaban el desarrollo de las yemas terminales, las yemas laterales o las flores y los tallos explican la aparición de los repollos, las coles de Bruselas o los brécoles, respectivamente. A veces, se ha forzado la aparición de estos mutantes utilizando mutagénesis forzada. Este es el caso de la variedad rosada de pomelo que se obtuvo por irradiación con rayos X de una variedad previa de pomelo blanco.

Todas las técnicas genéticas mencionadas hasta ahora presentan dos importantes limitaciones: la falta de direccionalidad y la imposibilidad de saltar la barrera de especie. Con respecto a la primera, es imposible conseguir agrupar selectivamente en el descendiente de un cruce los genes deseados de un parental y del otro. De la misma forma, mutar selectivamente un único gen de un genoma es imposible. En cuanto a la barrera de especie, no se puede mutar una zanahoria hasta conseguir una nueva variedad que tenga el contenido en resveratrol de la uva, ni es posible llevar a cabo un cruce sexual entre estos dos vegetales. Hace poco más de 30 años, algunos investigadores norteamericanos trabajando en biología básica descubrieron la forma de hacer moléculas híbridas (o recombinantes) de ADN proveniente de dos organismos distintos. Mediante estas técnicas, denominadas en global ingeniería genética, es posible dirigir la mejora genética al seleccionar el fragmento del genoma que contiene el gen deseado y también saltar la barrera de especie. En esencia, consiste en tomar el gen deseado del genoma de un organismo donador e introducirlo en el genoma de un organismo receptor generando un organismo modificado genéticamente (abreviadamente OMG) o transgénico. Por supuesto, estas técnicas se pueden utilizar en la agricultura y la alimentación. Cuando se aplican se logran los llamados alimentos o cultivos transgénicos. Conviene destacar que hay tres diferencias notables entre las técnicas genéticas convencionales y la ingeniería genética. Con la ingeniería genética se direcciona la modificación genética introducida, se hace de forma más rápida y eficaz y, como anteriormente se mencionó, se puede saltar la barrera de especie. La última de ellas puede afectar a determinados grupos de consumidores, sobre todo si los genes transferidos son de los denominados de reserva ética. Por ejemplo, la expresión de genes provenientes del genoma de un animal en un genoma vegetal o de genes provenientes de genomas de animales que presentan limitaciones de ingesta para alguna religión o grupo étnico.

Alimentos y cultivos transgénicos

Es fácil definir qué es un alimento transgénico. Es aquel en cuyo diseño se han utilizado técnicas de ingeniería genética

(Ramón, 2004). En la Unión Europea su comercialización está bajo sospecha por cuestiones que tienen más que ver con un debate ideológico que con un debate científico *(vide infra)*. En otras partes del planeta, su uso aumenta año tras año. De hecho, no ha existido otra nueva tecnología que se haya impuesto a la misma velocidad en la historia de la agroalimentación. Para comprenderlo basta entender el aumento de la superficie mundial con cultivos transgénicos. Siguiendo los datos de la organización *International Service for the Acquisition of Agri-biotech Applications* (http://www.isaaa.org/), en el año 2009 se cultivaron 134 millones de hectáreas de plantas transgénicas en el planeta, lo que supuso un incremento del 7,3% de superficie con respecto al año anterior. En total, 25 países cultivaron transgénicos (tabla 1). Merece la pena destacar que en este año, el 90% de los 14 millones de agricultores que cultivaron transgénicos vivían en países pobres y sembraron más del 40% de la superficie mundial de transgénicos. En Europa sólo seis países, entre ellos España, cultivaron transgénicos.

Los primeros alimentos transgénicos que se han comercializado son vegetales transgénicos comestibles que resisten el tratamiento con herbicidas o el ataque de distintas plagas. Se les conoce con el nombre de primera generación de transgénicos y cubren casi la totalidad de los que ahora se comercializan. Han sido los primeros en desarrollarse porque dependen de un único gen y, por lo tanto, su generación es relativamente sencilla, y también porque se trata de desarrollos con indudable interés comercial para los agricultores, lo que asegura su venta.

La mayoría de plantas transgénicas resistentes a herbicidas lo son al glifosato, un compuesto que inhibe la acción de la enzima condensadora de fosfoenolpiruvato, un paso clave en la síntesis de aminoácidos aromáticos. Se han seguido dos estrategias para construir plantas transgénicas resistentes a este herbicida. En la primera se ha aumentado la dosis génica del gen diana desequilibrando la relación cantidad de herbicida/cantidad de dianas. En la segunda se han buscado mutaciones en el gen que codifica la enzima condensadora, de forma que el sitio activo de unión al herbicida ha variado y ya no se produce la inhibición. El empleo de estos cultivos transgénicos va unido a la siembra directa, una práctica agrícola que consiste en espolvorear la semilla sin roturar el campo y tratar inmediatamente con el herbicida (Gianessi, 2005). Usando esta doble tecnología, en Argentina se han alcanzado rendimientos de más de 6 toneladas de haba/Ha con una reducción importante del consumo energético y la erosión, unida a un aumento de la biodiversidad. En la campaña 1994-95, la última sin soja transgénica, los agricultores argentinos gastaban 78 dólares/Ha en herbicidas. Hoy gastan 37 dólares/Ha y se ha producido una bajada del 90% global en el consumo de estos plaguicidas. En cuanto a las plantas resistentes a plagas, se han generado variedades comestibles con resistencia a viroides, virus, bacterias, hongos o insectos (Christou *et al.*, 2006). El desarrollo más conocido es la expresión de la proteína insecticida Bt de la bacteria *Bacillus thuringiensis* en

Tabla 1. Países que cultivaron transgénicos en el año 2009.

País	Área	Cultivo
Estados Unidos	64	Soja, maíz, algodón, colza, calabacín, papaya, alfalfa, remolacha
Brasil	21,4	Soja, maíz, algodón
Argentina	21,3	Soja, maíz, algodón
India	8,4	Algodón
Canadá	8,2	Colza, maíz, soja, remolacha
China	3,7	Algodón, tomate, álamo, papaya, pimiento
Paraguay	2,2	Soja
Sudáfrica	2,1	Maíz, soja, algodón
Uruguay	0,8	Soja, maíz
Bolivia	0,8	Soja
Filipinas	0,5	Maíz
Australia	0,2	Algodón, colza
Burkina Faso	0,1	Algodón
España	0,1	Maíz
México	0,1	Algodón, soja
Chile	< 0,1	Maíz, soja, colza
Colombia	< 0,1	Algodón
Honduras	< 0,1	Maíz
República Checa	< 0,1	Maíz
Portugal	< 0,1	Maíz
Rumanía	< 0,1	Maíz
Polonia	< 0,1	Maíz
Costa Rica	< 0,1	Algodón, soja
Egipto	< 0,1	Maíz
Eslovaquia	< 0,1	Maíz

Datos tomados del informe 2009 del ISAAA (http://www.isaaa.org). Para cada país, los cultivos aparecen en orden decreciente de superficie cultivada. La cifra del área se corresponde a millones de hectáreas cultivadas.

distintas plantas, entre ellas el algodón o el maíz, produciendo resistencia al ataque por este gusano. Se les denomina cultivos Bt y su productividad en campo es superior a la de los cultivos convencionales si hay incidencia de la plaga. Además dan lugar a reducciones drásticas del uso de insecticidas. Como prueba basta recordar que el uso en India del algodón Bt ha reducido el consumo de insecticidas un 70%. En la UE está autorizada la comercialización de soja transgénica resistente al glifosato y del maíz transgénico Bt, ahora bien, ninguno de estos dos cultivos se utiliza directamente en alimentación humana. Se usan como base para la preparación de piensos animales o en la obtención de almidones o jarabes de glucosa de maíz y de lecitinas o fitoesteroles de soja.

Estos ingredientes se utilizan en la formulación de miles de alimentos que deben de hacer constar en su etiqueta la procedencia transgénica.

Hay más alimentos y cultivo transgénicos. Son la segunda generación y en ellos la modificación genética introducida afecta a propiedades físico-químicas, organolépticas o nutricionales. Se han llevado a cabo en vegetales comestibles, en animales de granja y en microorganismos responsables de fermentaciones alimentarias. Por supuesto entrañan mayor complejidad tecnológica pues suelen afectar a varios genes, por eso se han conseguido más tarde. Algunos de ellos están afectados en propiedades físico-químicas como por ejemplo el proceso de podredumbre. En este sentido se han conseguido tomates transgénicos que tienen disminuida la expresión del gen que codifica la enzima poligalacturonasa, consiguiendo una reducción de hasta un 80% de la actividad y un retraso considerable en la podredumbre del fruto (Sanders y Hiatt, 2005). En ocasiones se han mejorado las propiedades organolépticas. Este es el caso de la construcción de levaduras vínicas transgénicas que tienen mayor aroma afrutado (Pérez-González *et al.*, 1993). Ahora bien, donde más atractivo resultará el empleo de la ingeniería genética será en su uso para paliar problemas de déficit nutricional presentes en muchos alimentos. Existen ya multitud de alimentos transgénicos mejorados en cuanto a su composición nutricional (tabla 2). Merece la pena comentar un par de ellos. El primero es el denominado arroz dorado. Se trata de un arroz transgénico en el que se han introducido tres genes que permiten que este cereal contenga β-caroteno. Su uso, previsto para el año 2014, permitirá eliminar el problema crónico de avitaminosis en países pobres del Sudeste asiático y Latinoamérica donde la base de la dieta es el arroz (Tang *et al.*, 2009). Según datos de OMS, este problema nutricional produce la muerte de 2 millones de niños cada año y condena a la ceguera a 250.000 niños en el mismo período de tiempo. El segundo ejemplo es la reciente creación de un tomate transgénico donde se han expresado dos genes de la planta *Antirrhimum majus* que codifican dos factores transcripcionales (Butelli *et al.*, 2008). El resultado son tomates que acumulan antocianos a concentraciones comparables a las que se encuentran en los arándanos o las moras. Estos tomates tienen una tonalidad púrpura y han sido usados en un análisis preclínico en ratones mutantes Trp53 (-/-) susceptibles en el desarrollo de cáncer, demostrándose que el grupo alimentado con estos tomates transgénicos no desarrollaban tumores, mientras que el grupo de ratones mutantes alimentados con tomates convencionales los desarrollaba.

Evaluación de riesgos de los alimentos y cultivos transgénicos

Como anteriormente se indicó, en la UE hay un debate en torno a la comercialización de los alimentos transgénicos. Se trata de un debate ideológico, excesivamente politizado y carente de datos técnicos. Baste recordar que en la UE, los alimentos obtenidos por técnicas clásicas de biotecnología (incluida la muta-

Tabla 2. Algunos ejemplos de mejoras en propiedades funcionales introducidas mediante transgenia.

Fenotipo mejorado por transgenia	Compuesto diana
Mejora del contenido en vitaminas	Aumento del β-caroteno en arroz o tomate
	Aumento del contenido en vitamina A del maíz
	Aumento de carotenoides en colza
	Aumento de ácido fólico en arroz, lechugas, tomates
	Sobreproducción de ácido fólico por bacterias lácticas
	Aumento de vitamina C en lechuga
	Aumento de α-tocoferol y tocotrienol en maíz
Mejora del contenido proteico	Aumento de lisina en arroz, maíz, patata, remolacha y soja
	Aumento de metionina en arroz, girasol y maíz
	Aumento global del contenido en aminoácidos en arroz y patata
Cambios en la composición de aceites y grasas	Disminución de ácido linolénico y aumento del ácido oleico en soja
	Aumento de ácido esteárico en algodón y colza
	Aumento de ácido araquidónico y eicosapentanoico en mostaza
Biofortificación de minerales	Aumento de hierro en arroz, guisante y maíz
Aumento de flavonoides	Aumento de genisteína en alfalfa
	Aumento de flavonoles en tomate
	Aumento de antocianos y flavonoides en arroz
	Producción de resveratrol en patatas
	Sobreproducción de resveratrol en levaduras vínicas
Otros desarrollos de interés nutricional	Reducción de linamarina en mandioca
	Aumento de fructanos en remolacha
	Diseño de plantas y microorganismos antialergénicos
	Diseño de vacunas orales

ción con agentes mutagénicos) no precisan de una evaluación sanitaria. Por el contrario, los alimentos transgénicos la requieren obligatoriamente antes de su comercialización. Para ello se siguen las directrices de FAO y OMS, que durante años establecieron sus propios grupos de trabajo sobre la seguridad para el consumidor de los nuevos alimentos transgénicos, concediéndole prioridad a la elaboración de principios científicos para su evaluación. Estas directrices implican evaluar el contenido nutricional, la posible presencia de alérgenos y el nivel de toxicidad.

En cuanto a la composición nutricional se sigue el criterio de la equivalencia sustancial. Es utilizado por la normativa europea sobre la comercialización de alimentos transgénicos que otorga dicha categoría a aquellos alimentos transgé-

nicos cuya composición nutricional y características organolépticas son iguales a aquel del que proviene, con la única excepción del nuevo carácter introducido por ingeniería genética. Todos los alimentos transgénicos comercializados hasta la fecha cumplen este requisito. Para evaluar la alergenicidad se siguen los criterios de FAO, OMS y el grupo *Codex ad hoc Intergovernmental Task Force on Foods Derived from Biotechnology*. Implica que para cada alimento transgénico se evalúa el análisis de homología y similitud estructural entre la proteína transgénica y alérgenos conocidos, y también la posible identificación de epítopos que por su secuencia en aminoácidos puedan interaccionar con la inmunoglobulina E, epítopos de células T o motivos estructurales significativos. También para algunos casos incluye el estudio de la digestibilidad de la proteína transgénica en sistemas simulados de fluidos gástricos e intestinales y estudios de exposición ocupacional. Todos estos trabajos cobran especial relevancia si el organismo donador del gen tiene un pasado de alergenicidad. Finalmente, para llevar a cabo los estudios toxicológicos, si hay equivalencia sustancial se focalizan en la proteína transgénica. Se requiere información sobre su carcinogenicidad, genotoxicidad, metabolismo, toxicidad crónica y subcrónica y toxicocinética. Si no hay equivalencia sustancial o existen indicaciones de ocurrencia potencial de efectos no intencionados se debe estudiar todo el alimento. En estos casos se llevan a cabo estudios de toxicidad de 90 días en roedores con las dosis máximas que no produzcan desequilibrios nutricionales (EFSA GMO *Panel Working Group on Animal feeding Trials*, 2008). En todos los alimentos transgénicos comercializados hasta la fecha se han llevado a cabo todos estos controles concluyéndose que no existe un solo dato científico que indique que dichos alimentos, por el hecho de ser transgénicos, representen un riesgo para la salud del consumidor superior al que implica la ingestión del alimento convencional correspondiente. Esta opinión es defendida por la propia OMS (http://www.who.int/fsf/GMfood/). Podemos concluir que los alimentos transgénicos son los más evaluados en toda la historia de la alimentación y no hay datos científicos que detecten riesgos inaceptables para la salud del consumidor.

En cuanto a la evaluación del impacto ambiental de los cultivos transgénicos, las cosas son más complejas, ya que hay una falta de conocimiento y metodologías para analizar riesgos medioambientales, tanto de las plantas transgénicas como de las convencionales. Aun así, hay que recordar que es preciso evaluar centenares de plantas transgénicas en el invernadero antes de comenzar con algunas de ellas los trabajos de campo. A este proceso se le denomina liberación controlada al ambiente y es obligatorio llevarlo a cabo en distintos ecosistemas y durante diferentes campañas antes de obtener el permiso de comercialización. La experiencia con las mismas demuestra que no hay nuevos riesgos asociados al uso de plantas transgénicas (Jank y Gaugitsch, 2001). Son los mismos que con las plantas convencionales, es decir, la posible transferencia de los genes exógenos desde la variedad transgénica

a variedades silvestres, el descenso de la biodiversidad en el entorno y, en el caso de las plantas resistentes a plagas, el ataque a organismos distintos del diana. Por ello, la cuestión clave es conocer si el empleo de transgénicos acelerará la aparición de estos riesgos. Parece claro que no, siempre que se mantengan y mejoren las normas de evaluación que empleamos actualmente con las plantas transgénicas.

En cuanto a los posibles riesgos y beneficios económicos, la cuestión difiere en función de la parte del planeta donde la planteemos. Por ejemplo, en la República Popular China desde la década de los ochenta existe una apuesta decidida por la transgenia, al extremo que el Programa Nacional de Biotecnología del gobierno chino ha financiado proyectos sobre más de 130 variedades transgénicas y 100 genes concretos. Por su parte, el gobierno hindú financia 48 proyectos de plantas transgénicas que afectan a 15 cultivos distintos. Se han generado plantas transgénicas de relevancia, como variedades de arroz transgénicas resistentes a sequía y salinidad, arroz con provitamina A libre de marcadores de resistencia, patatas y arroz con mayor contenido proteico o patatas transgénicas Bt. Si analizamos Latinoamérica podemos ver que el 98% de la soja cultivada hoy en Argentina es transgénica. En el primer semestre del 2002, en plena debacle económica por el corralito, el 60% de los ingresos que entraron en Argentina llegaron por exportación de soja transgénica. Se supone que, de forma directa o indirecta, la soja transgénica da empleo a un millón de argentinos. En Brasil no estaba autorizada la plantación de soja transgénica, pero existía tráfico ilegal de soja transgénica desde agricultores argentinos a brasileños. En su primera campaña electoral, el Presidente Lula defendió el rechazo a los transgénicos. Tras llegar al poder comprobó que el 40% de la soja plantada en Brasil era ilegalmente transgénica, por lo que decidió conceder en el año 2003 una medida precautoria para comercializar de forma transitoria la soja transgénica ilegalmente producida. Desde entonces se aprobó la comercialización de soja transgénica y su producción se ha disparado, de forma que Brasil es el segundo cultivador mundial de transgénicos (tabla 1). En África se han dado casos complicados. Zambia ha rechazado ayuda humanitaria en forma de maíz transgénico aduciendo informes de organizaciones ecologistas sobre el potencial cancerígeno de dicho producto. Estas afirmaciones carecían de datos científicos que las avalaran. Aun así, la apuesta decidida por la transgenia de Sudáfrica y las más recientes de Burkina Faso y Egipto plantean un futuro esperanzador. En la UE la situación es distinta y el avance de los transgénicos es lento.

Genómica y alimentación

En el año 2003, tras un enorme esfuerzo de investigación pública y privada, se hizo pública la secuencia que conforma nuestro genoma. Desde entonces es posible saber qué genes se activan o desactivan en respuesta a la ingesta de un determinado nutriente. A esta disciplina se le denomina nutrigenómica. También es posible determinar las diferencias genéticas entre individuos

que dan lugar a diferentes respuestas nutricionales. Es la nutrigenética. Además, cada día se secuencian nuevos genomas de animales, plantas o microorganismos de relevancia alimentaria, como por ejemplo el arroz, la levadura panadera, la bacteria probiótica *Bifidobacterium bifidum* o microorganismos patógenos responsables de toxiinfecciones alimentarias como *Escherichia coli*. Con ello es posible conocer sus genes clave y definir estrategias de mejora clásica o ingeniería genética, plantear mecanismos de defensa frente a su patogenicidad o definir nuevas funciones fisiológicas.

Hasta ahora la secuenciación de genomas ha sido una técnica costosa en tiempo y dinero, pero en los últimos años se han descubierto nuevas técnicas de secuenciación masiva que permiten acelerar y abaratar los costes de secuenciación. Su aplicación en alimentación y nutrición está más próxima de lo que muchos imaginan. Por ejemplo, recientemente se han llevado a cabo proyectos de secuenciación masiva en voluntarios humanos, determinándose que varios miles de cepas bacterianas distintas pueblan nuestro tracto digestivo y que existen diferencias entre las poblaciones bacterianas de individuos delgados y obesos (Ley, 2010). También se pueden realizar estudios epidemiológicos que permiten definir genes implicados en metabolopatías de interés. Por ejemplo, la enzima metil tetrahidrofolatorreductasa es crucial para mantener los niveles en sangre de homocisteína. Dichos niveles deben ser adecuados porque, si aumentan, el riesgo de padecer una enfermedad cardiovascular es muy elevado. Hay individuos con un genotipo denominado TT que presentan una mutación en dicho gen que da lugar a una enzima poco activa. Los portadores de este genotipo tienen un mayor riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares. Si por secuenciación se detecta la presencia de esta mutación es posible definir una dieta adecuada que puede ayudar a paliar en parte estos problemas genéticos. En este caso una dieta rica en ácido fólico puede contrarrestar el problema del exceso de homocisteína en sangre, por lo tanto, bastará pautar este tipo de dietas en las personas con dicho genotipo para que su riesgo cardiovascular se normalice (Corella y Ordovas, 2010).

Por todo lo expuesto en las páginas anteriores podemos concluir que el futuro de la genética en la alimentación es relevante. Cada día queda más atrás la época en que los tecnólogos de alimentos eran expertos en procesos industriales. Se necesitan nuevos profesionales que entiendan la importancia de la biología celular y molecular y de la genética en la búsqueda de nuevos alimentos con mejores propiedades y en la comprensión de cómo los alimentos ayudan a mantener nuestra salud. Sin duda, también se precisarán nuevos tecnólogos de alimentos con conocimientos en control automático de sistemas o nanotecnologías que aporten mejoras en estas disciplinas científicas. La pregunta clave es: ¿está preparada una comunidad científica tan conservadora como la de los tecnólogos de alimentos y nutricionistas a recibir a estos nuevos profesionales? Confiemos que así sea.

Bibliografía recomendada

Butelli E, Titta L, Giorgio M, Mock HP, Matros A, Peterek S, Schijlen EG, Hall RD, Bovy AG, Luo J, Martin C. Enrichment of tomato fruit with health-promoting anthocyanins by expression of select transcription factors. Nat Biotechnol 2008; 26:1.301-8.

Christou P, Capell T, Kohli A, Gatehouse JA, Gatehouse AM . Recent developments and future prospects in insect pest control in transgeic crops. Trends Plant Sci 2006; 11:302-8.

Corella MD, Ordovas JM. Nutrigenomics in cardiovascular medicine. Circ Cardiovasc Genet 2010; 2:637-51.

Cubero JI. Introducción a la mejora genética vegetal. Ed. Mundi-Prensa, Madrid. 2003.

EFSA GMO Panel Working Group on Animal Feeding Trials. Safety and nutritionalo assessment of GM plants and derived food and feed: the role of animal feeding trials. Food Chem Toxicol 2008; 46:2-70.

García Olmedo F. El ingenio y el hambre. Ed. Crítica, Barcelona. 2009.

Gianessi LP. Economic and herbicide use impacts of glyphosate-resistant crops. Pest Manag Sci 2005; 61:241-5.

Jank B, Gaugitsch H. Assessing the environmental impacts of transgenic plants. Trends Biotechnol 2001; 19:371-2.

Ley RE. Obesity and the human microbiome. Curr Opin Gastroenterol 2010; 26:5-11.

Nottingham S. Come tus genes. Ed. Paidós, Barcelona. 2004.

Pérez-González JA, González R, Querol A, Sendra J, Ramón D. Construction of a recombinant wine yeast strain expressing a ß-(1,4)-endoglucanase activity and its use in microvinification processes. Appl Environm Microbiol 1993; 59:2.801-6.

Ramón D. Presente y futuro de los alimentos transgénicos. Sistema 2004; 179-80, 31-40.

Reichholf JH. La invención de la agricultura. Ed. Crítica, Barcelona. 2009.

Sanders RA, Hiatt W. Tomato transgene structure and silencing. Nat Biotechnol 2005; 23:287-9.

Tang G, Qin J, Dolnikowski GG, Russell RM, Grusak MA. Golden rice is an effective source of vitamin A. Am J Clin Nutr 2009; 89:1.776-83.

Proteínas lácteas y de soja en alimentación

Dra. Blanca Hernández Ledesma y Dra. Isidra Recio Sánchez

Introducción

La leche, alimento de origen animal, y la soja, de origen vegetal, son fuentes importantes de proteínas de alta calidad nutricional y funcional. Se han descrito diferentes actividades biológicas para estas proteínas, destacando la actividad antimicrobiana, antioxidante, anticancerígena, anti-inflamatoria e hipocolesterolémica, entre otras. Estas proteínas actúan sobre diversos sistemas del organismo, modulando diferentes procesos fisiológicos. Además, durante las últimas dos décadas, se ha demostrado la presencia de otros compuestos biológicamente activos en estos alimentos. Entre ellos, destacan los péptidos bioactivos, encriptados en un estado latente en el interior de la proteína precursora, pero que al ser liberados por procesos de hidrólisis enzimática durante la digestión gastrointestinal *in vivo* o durante la elaboración de los productos alimenticios ejercen diversas propiedades biológicas. Este capítulo revisa las principales actividades descritas tanto para las proteínas lácteas y de soja, como para los péptidos liberados a partir de las mismas. Debido a su alta versatilidad fisiológica y fisicoquímica, estas secuencias proteicas y peptídicas se perfilan como ingredientes prometedores tanto para la elaboración de alimentos promotores de la salud, como de productos farmacéuticos.

Proteínas lácteas bioactivas

La leche es una fuente importante de proteínas de alta calidad nutricional. Estas proteínas contienen todos los aminoácidos esenciales en concentraciones más elevadas que las presentes en proteínas de origen vegetal, además de presentar una alta digestibilidad. Las proteínas lácteas se clasifican en caseínas y proteínas de suero, en función de su solubilidad a pH 4,6. Las caseínas se dividen en α-, β- y κ-caseína, y las proteínas de suero se dividen en β-lactoglobulina (β-Lg), α-lactoalbúmina (α-La), seroalbúmina, lactoferrina, inmunoglobulinas y enzimas, como la lactoperoxidasa y la lisozima.

La β-Lg es la proteína mayoritaria del suero de quesería, aunque está ausente en leche humana. Esta proteína posee una gran variedad de características nutricionales y funcionales que hacen de ella un ingrediente multifuncional con numerosas aplicaciones en alimentos y/o productos bioquímicos. Se han descrito diferentes actividades para esta proteína, como la actividad transportadora de retinol, la actividad antiviral, inhibitoria de patógenos y la actividad anti-carcinogénica. En el caso de esta última actividad, se ha demostrado que la β-Lg retarda la aparición de tumores intestinales químicamente inducidos en modelos animales (McIntosh *et al.*, 1995).

La α-La es la proteína mayoritaria en leche humana, siendo una fuente importante de los aminoácidos esenciales Trp y Cys que actúan como precursores de serotonina y glutation. Además, esta proteína ejerce diferentes actividades biológicas, destacando la actividad anti-carcinogé-

nica. Esta actividad es ejercida por una variante de la α-La presente en leche humana, desprovista de calcio y unida al ácido oleico, que recibe el nombre de HAMLET (siglas de "*human alpha-lactoalbumin made letal to tumor cells*"). Estudios *in vitro* han revelado que HAMLET induce la apoptosis en diferentes células tumorales, mientras que ensayos *in vivo* han demostrado que esta proteína inhibe diferentes tumores humanos expresados en ratones (Fischer *et al.*, 2004; Baltzer *et al.*, 2004). Además, HAMLET posee propiedades antimicrobianas frente a diferentes patógenos, como *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae*. La α-La también ejerce propiedades antiestrés, y así se ha visto que dietas ricas en esta proteína aumentan la actividad de la serotonina, mejorando el humor y el estado cognitivo de individuos en estado de estrés (Markus *et al.*, 2000, 2002).

La lactoferrina es una glicoproteína unida al hierro que se encuentra en el calostro, la leche y otros fluidos biológicos de mamíferos. Es una molécula esencial del sistema de defensa del organismo, ejerciendo diferentes actividades biológicas, como la antimicrobiana, anti-inflamatoria, anticancerígena y otras propiedades reguladoras del sistema inmune (Korhonen, 2009). La actividad antimicrobiana de la lactoferrina se atribuye principalmente a tres mecanismos: a) su unión al hierro del medio inhibiendo el crecimiento bacteriano; b) su unión directa a la membrana bacteriana causando daños estructurales; y c) prevención de la unión de los microorganismos a las células epiteliales intestinales. Se ha evaluado la actividad de esta proteína sobre infecciones del tracto gastrointestinal producidas por *Helicobacter pylori, Candida albicans* y *Toxoplasma gondii* y otras infecciones no asociadas al tracto gastrointestinal. Además, recientes estudios revisados por Zimecki y Kruzel sugieren que la administración de lactoferrina podría ser beneficiosa en el tratamiento de diferentes desórdenes neurodegenerativos asociados al estrés y de ciertos tipos de cáncer (Zimecki y Kruzel, 2007).

Las inmunoglobulinas son anticuerpos que se sintetizan como respuesta a la entrada en el organismo de agentes extraños y cuya función es actuar frente a dichos agentes neutralizándolos o destruyéndolos por las células del sistema inmune. Están en elevada concentración en el calostro, aportando inmunidad al recién nacido. Estudios llevados a cabo con las inmunoglobulinas específicas (IgG, IgM…) o con el calostro han demostrado actividad sobre diferentes bacterias, como *Helicobacter pylori, Escherichia coli, Shigella* y *Clostridium difficile*. Actualmente, se está estudiando la posible actividad de esta proteína sobre los niveles de colesterol y para prevenir la endotoxemia tras operaciones quirúrgicas (Korhonen, 2006). Preparaciones con inmunoglobulinas o con calostro están disponibles actualmente en el mercado como alimentos para animales y suplementos dietéticos para humanos. Ejemplos de estos productos son Intact™, Gastrogard™ (Australia), PRO-INMUNE99, ColostrumGold™, First Defence (EE.UU.) y Lactimmunoglobulin Biotest (Alemania).

Proteínas de soja bioactivas

La soja *(Glycine max)* es una legumbre centenaria que se usa de forma tradi-

cional en la preparación de alimentos fermentados y no fermentados, considerándose un alimento básico entre la población asiática. Debido al alto porcentaje en proteína presente en esta legumbre (40%), la soja se ha convertido en fuente esencial de este macronutriente en los países orientales. La proteína de soja está constituida por una mezcla compleja de proteínas clasificadas en 2S, 7S, 11S y 15S, de acuerdo al grado de sedimentación durante la centrifugación. Entre ellas, las proteínas 11S (glicinina) y 15S (un polímero de glicinina) son proteínas puras, mientras que las proteínas 2S y 7S se componen de varias proteínas.

En los últimos años, los alimentos derivados de la soja han generado un gran interés debido a los resultados de estudios epidemiológicos que han constatado el menor riesgo de algunos trastornos crónicos, principalmente alteraciones cardiovasculares y cáncer, en aquellas poblaciones que consumen grandes cantidades de soja y derivados (Omoni y Aluko, 2005). La soja contiene un amplio abanico de compuestos biológicamente activos, como las isoflavonas, fitosteroles, ácido fítico, ácidos ω-3…, cuyas propiedades beneficiosas han sido ampliamente estudiadas. Debido a su alto contenido, las proteínas y sus efectos beneficiosos sobre la salud están recibiendo una gran atención por parte de la comunidad científica y los consumidores. Se ha sugerido que la proteína de soja ejerce numerosos efectos beneficiosos en humanos, incluyendo mejoras en la composición del organismo y la secreción de insulina. Se han presentado resultados que demuestran que esta proteína es beneficiosa en la reducción de la resistencia a la insulina y la diabetes tipo 2 (Kwon *et al.*, 2010). Además, se ha visto que la sustitución en la dieta de proteína animal por proteína de soja disminuye la hiperfiltración renal, la proteinuria y la carga ácida renal, reduciendo consecuentemente el riesgo de trastornos renales asociados a la diabetes tipo 2 (Mateos-Aparicio *et al.*, 2008).

Los trastornos cardiovasculares y el cáncer representan los dos principales problemas de salud en los países desarrollados. Diversos estudios han corroborado que la ingesta regular de legumbres reduce significativamente el riesgo de estos desórdenes. Específicamente, se ha visto que la sustitución en la dieta de la proteína animal por proteína de soja reduce significativamente la concentración plasmática de colesterol total, LDL-colesterol y triglicéridos, manteniendo constante la concentración de HDL-colesterol. Los mecanismos de este efecto todavía no han sido elucidados, aunque se sabe que al introducir la proteína de soja en la dieta se producen diversos cambios metabólicos, como el aumento en la síntesis de ácidos biliares y la excreción fecal de los mismos, así como una reducción en la secreción hepática de lipoproteínas y colesterol (Potter, 1995). Estudios llevados a cabo con la 7S globulina, proteína de almacenamiento mayoritaria en la soja, han demostrado que esta proteína estimula la expresión de receptores de LDL y la degradación de estas lipoproteínas en cultivos de hepatocitos, reduciendo además en ratas la concentración de colesterol plasmático en un 35% (Sirtori *et al.*, 1993; Lovati *et al.*, 2000). Un es-

tudio más reciente llevado a cabo por Adams y colaboradores en ratones ha concluido que una dieta rica en β-conglicinina tiene efectos preventivos de la aterosclerosis que superan en gran medida a los efectos observados tras la ingesta de proteína de soja con isoflavonas (Adams *et al.*, 2004).

Asimismo, se está evaluando la actividad de la proteína de soja frente a distintos tipos de cáncer. Azuma y col. (2000) y Kanamoto y col. (2001) han demostrado en animales de experimentación que la ingesta de una fracción proteica de alto peso molecular preparada a partir de proteína de soja suprime la oncogénesis inducida por compuestos químicos carcinogénicos en intestino e hígado. Estos autores proponen que los efectos se deben a la interferencia en la circulación enterohepática de ácidos biliares, y al aumento en la excreción fecal de ácidos biliares. Las lectinas constituyen un grupo de proteínas y glicoproteínas presentes en la soja y otros alimentos vegetales. Se ha demostrado mediante estudios *in vitro, in vivo* y ensayos clínicos que varias de estas lectinas podrían ejercer propiedades anticancerígenas. Estas proteínas se están empleando como agentes terapéuticos que se fijan a las membranas de las células cancerosas o a sus receptores, provocando un efecto citotóxico, inductor de la apoptosis e inhibidor del crecimiento del tumor. Además, se ha demostrado el papel de las lectinas sobre el ciclo celular y diferentes vías del proceso carcinogénico, además de inhibir la angiogénesis (González de Mejía y Prisecaru, 2005). El conocimiento de los efectos de la proteína de soja en estos desórdenes crónicos es muy reducido, por lo que sería de vital importancia profundizar en estos estudios, elucidando el completo mecanismo de acción responsable de estos efectos.

Péptidos lácteos y de soja con actividad biológica

Además del papel nutricional y biológico de diferentes fracciones proteicas de la leche y la soja, se han descrito distintos fragmentos de estas proteínas que también pueden ejercer efectos beneficiosos en el organismo. Estos péptidos bioactivos pueden liberarse tras procesos de hidrólisis enzimática durante la digestión gastrointestinal *in vivo* o durante el procesado de los alimentos. Suelen contener entre tres y 20 aminoácidos y la estructura primaria define su actividad. Se han descrito péptidos bioactivos procedentes de proteínas de leche y de soja con actividades antihipertensiva, antioxidante, antiinflamatoria, antiproliferativa, inmunomodulante, fijadora de minerales, antimicrobiana y antitrombótica, entre otras, que actúan en diferentes sistemas del organismo y que se perfilan como estrategias de prevención y/o tratamiento de diferentes trastornos y desórdenes (figura 1).

Péptidos derivados de proteínas lácteas y de soja con actividad antihipertensiva

La hipertensión, que afecta a una tercera parte de la población de países occidentales, es un factor de riesgo de los trastornos cardiovasculares, por lo que la búsqueda de estrategias de prevención y tratamiento de la hipertensión acapara el interés de la comunidad científica, así como de industrias y consumidores. Uno

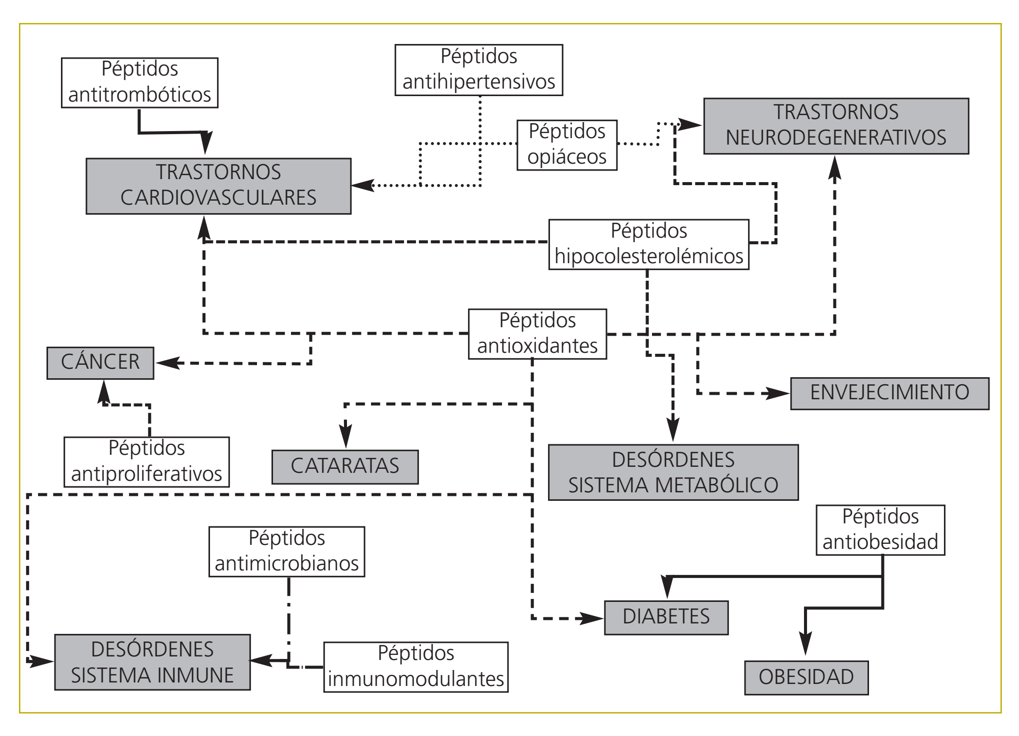


Figura 1. Efecto de los péptidos bioactivos procedentes de leche y de soja sobre diferentes trastornos y desórdenes del organismo humano (Hernández Ledesma y Recio).

de los sistemas que regula la presión arterial en el organismo es el sistema renina-angiotensina-aldosterona, cuyo principal componente, la enzima convertidora de angiotensina (ECA), es responsable de la hidrólisis de la angiotensina I liberándose angiotensina II, potente vasoconstrictor, además de catalizar la inactivación de las bradiquininas, de potente acción vasodilatadora. De forma que la inhibición de esta enzima resulta en un descenso de la tensión arterial. Sin embargo, no todos los péptidos con actividad inhibitoria de la ECA ejercen efectos antihipertensivos tras su ingestión oral. En principio, para poder actuar frente a la hipertensión, los péptidos inhibidores de la ECA deben sobrevivir a la digestión gastrointestinal, ser absorbidos y alcanzar el sistema cardiovascular en una forma activa.

Se han identificado péptidos con actividad antihipertensiva procedentes de proteínas de diversos alimentos, pero aquellos derivados de proteínas de leche (tabla 1) y de soja han centrado el objetivo de la mayoría de los estudios. De hecho, los primeros péptidos descritos con actividad antihipertensiva derivados de proteínas alimentarias, se producían mediante fermentación de la leche. La acción enzimática de proteinasas y peptidasas de dos especies de bacterias lácticas, *Lactobacillus helveticus* y *Saccharomyces cerevisiae*, da lugar a la liberación de los péptidos VPP (procedente de la β-caseína) e IPP (proce-

Tabla 1. Principales péptidos bioactivos derivados de proteínas lácteas, secuencia, origen y actividad.

Péptido	Proteína	Origen	Actividad	Referencia
VPP	β-CN	Fermentación con *Lb. helveticus* y *Sc. cerevisiae*	Antihipertensiva	Geleijinse y Engberik, 2010
		Diferentes variedades de queso		Butikofer *et al.*., 2007; 2008
IPP	β-CN	Fermentación con *Lb. helveticus* y *Sc. cerevisiae*	Antihipertensiva	Geleijinse y Engberik, 2010
	κ-CN	Diferentes variedades de queso		Butikofer *et al.*, 2007; 2008
LHLPLP	β-CN	Leche fermentada con *En. faecalis*	Antihipertensiva	Quirós *et al.*, 2007
RYLGY	α_{s1}-CN	Hidrólisis de caseínas	Antihipertensiva	Contreras *et al.*, 2009
AYFYPEL	α_{s1}-CN	Hidrólisis de caseínas	Antihipertensiva	Contreras *et al.*, 2009
LQKW	β-Lg	Hidrólisis con termolisina	Antihipertensiva	Hernández-Ledesma *et al.*, 2007b
LLF	β-Lg	Hidrólisis con termolisina	Antihipertensiva	Hernández-Ledesma *et al.*, 2007b
LVYPFTGPIPN	β-CN	Synthetic	Antihipertensiva	Miguel *et al.*, 2010
HLPLP	β-CN	Synthetic	Antihipertensiva	Miguel *et al.*, 2010
IAK	κ-CN	Synthetic	Antihipertensiva	Miguel *et al.*, 2010
YAKPVA	κ-CN	Synthetic	Antihipertensiva	Miguel *et al.*, 2010
WQVLPNAVPAK	κ-CN	Synthetic	Antihipertensiva	Miguel *et al.*, 2010
HPHPHLSF	κ-CN	Synthetic	Antihipertensiva	Miguel *et al.*, 2010
KKYNVPQL	α_{s1}-CN	Synthetic	Antihipertensiva	Miguel *et al.*, 2010
Lactoferricina	Lactoferrina	Digestión con pepsina	Antimicrobiana	Bellamy *et al.*, 1992
VYQHQKAMKPWI-	α_{s2}-CN	Digestión con pepsina	Antimicrobiana	Recio y Visser, 1999
QPKTKVIPYVRYL				
LKKISQRYQKFAL-	α_{s2}-CN	Digestión con pepsina	Antimicrobiana	Recio y Visser, 1999
PQY				
WYSLAMAASDI	β-Lg	Hidrólisis con corolasa PP	Antioxidante	Hernández-Ledesma *et al.*, 2005
MHIRL	β-Lg	Hidrólisis con corolasa PP	Antioxidante	Hernández-Ledesma *et al.*, 2005
YVEEL	β-Lg	Hidrólisis con corolasa PP	Antioxidante	Hernández-Ledesma *et al.*, 2005
YPFP	β-CN	Hidrólisis	Opiácea	Teschemacher *et al.*, 1997
Lactoferroxinas	Lactoferrina	Hidrólisis	Opiácea	Teschemacher *et al.*, 1997
FRCRRRWQWRM	Lactoferrina	Hidrólisis	Antiproliferativa	Mader *et al.*, 2005
IIAEK	β-Lg	Hidrólisis	Hipocolesterolémica	Nagaoka *et al.*, 2001
AKSCQAQPTTM	κ-CN	Hidrólisis con tripsina	Anti-trombótica	Manso *et al.*, 2002
KRDS	Lactoferrina	Hidrólisis	Anti-trombótica	Drouet *et al.*, 1990

dente de la β-caseína y la κ-caseína), cuya acción antihipertensiva ha sido demostrada tanto en animales de experimentación como en humanos (Sipola *et al.*, 2001, 2002; Geleijinse y Engberink, 2010). Actualmente se comercializa una leche fermentada como alimento funcional con los nombres de Calpis® (Japón) y Evolus® (Europa). Recientemente, Quirós y colaboradores han identificado, en una leche fermentada con *Enterococcus faecalis*, el péptido derivado de la β-caseína [f(133-138), LHLPLP], que presenta una potente actividad inhibitoria de la ECA y un potente efecto antihipertensivo en ratas espontáneamente hipertensas (Quirós *et al.*, 2007). Resulta interesante que este mismo péptido se ha encontrado tras procesos de simulación gastrointestinal de leche humana bajo condiciones que simulan las condiciones del lactante (Hernández Ledesma *et al.*, 2007c). Durante la maduración del queso, las principales proteínas lácteas se degradan liberando un gran número de péptidos, algunos de los cuales han demostrado actividad inhibitoria de la ECA y/o actividad antihipertensiva. Estos péptidos se han caracterizado en diversos quesos comerciales, como el Edam, Gouda, Camembert, Havarti y queso azul (Saito *et al.*, 2000), así como en otros quesos italianos y españoles (Smacchi y Gobbetti, 1998; Gómez-Ruiz *et al.*, 2004, 2006). Los péptidos IPP y VPP han sido identificados y cuantificados en diferentes variedades de queso (Butikofer *et al.*, 2007, 2008). Además, en Finlandia se comercializa un queso bajo en grasa denominado "Festivo" que contiene secuencias inhibidoras de la ECA derivadas de la α_{s1}-caseína.

También se ha descrito la producción de péptidos inhibidores de la ECA y/o antihipertensivos en digeridos enzimáticos de caseinatos, concentrados y aislados de proteínas de suero, así como de caseínas y proteínas de suero individuales (Hernández Ledesma *et al.*, 2006). Por ejemplo, se ha demostrado el efecto antihipertensivo de dos ingredientes, denominados Biozate 1® y Péptido C12® constituidos por hidrolizados de proteínas de suero y caseínas, respectivamente (Pins y Keenan, 2003; Townsed *et al.*, 2004). Recientemente, se ha descrito la producción de Lowpept® basado en un hidrolizado enzimático de caseínas lácteas. Los péptidos responsables de la actividad antihipertensiva, dos secuencias derivadas de la α_{s1}-caseína (de secuencia RYLGY y AYFYPEL), han demostrado similar actividad en animales de experimentación que el péptido VPP (Contreras *et al.*, 2009). Las enzimas termolisina y proteinasa K se han perfilado como las enzimas más adecuadas para la producción de péptidos inhibidores de la ECA y/o antihipertensivos a partir de las proteínas de suero. Así, dos péptidos, de secuencia LQKW y LLF, liberados tras la hidrólisis de β-Lg con termolisina, ejercen un potente efecto antihipertensivo en ratas espontáneamente hipertensas (Hernández Ledesma *et al.*, 2007b). Las enzimas gástricas y pancreáticas también permiten la liberación de péptidos bioactivos. Su acción sobre la α-La libera el péptido YGLF, cuyo efecto antihipertensivo se debe fundamentalmente a su actividad opiácea (Ijas *et al.*, 2004). Esto sugiere que otros mecanismos diferentes a la inhibición de la ECA pueden estar implicados en el efecto antihipertensivo

de péptidos lácteos. Actualmente, se están llevando a cabo trabajos enfocados en el estudio de la actividad antihipertensiva con fragmentos sintéticos derivados de las caseínas (Miguel *et al.*, 2010).

La proteína de soja es, junto con la proteína láctea, una fuente importante de péptidos inhibidores de la ECA y/o antihipertensivos. Se han identificado secuencias peptídicas con esta actividad a partir de hidrolizados de proteína de soja con pepsina y pancreatina (Chen *et al.*, 2003, 2004; Lo y Li-Chan, 2005), la alcalasa (Wu y Ding, 2001) y la proteasa D3 (Kodera y Nio, 2002). Incluso se ha empleado la hidrólisis ácida en la digestión de esta proteína y la consecuente liberación del péptido antihipertensivo VKP, que se añade actualmente a diversos alimentos, como la nata, hamburguesas, chocolates, postres y caramelos (Yonekura *et al.*, 2005). Sin embargo, son los productos fermentados de soja, tradicionalmente consumidos en los países orientales, la principal fuente de péptidos inhibidores de la ECA y/o antihipertensivos. La fermentación con *Bacillus natto* o *Bacillus subtilis* permite la liberación de péptidos con estas actividades y así, un potente péptido con acción antihipertensiva ha sido identificado y caracterizado a partir del denominado "chunggugjang", producto típico de Korea producido tras la fermentación con *Bacillus subtilis* CH-1023 (Korhonen y Pihlanto, 2003). Así mismo, se han aislado e identificado péptidos con efectos inhibidores de la ECA y/o antihipertensivos en diversos productos de soja fermentados, como la pasta de soja (Shin *et al.*, 2001), salsa de soja (Okamoto *et al.*, 1995), natto y tempeh (Gibas *et al.*, 2004) y otros productos derivados de procesos fermentativos (Li *et al.*, 2009; Ibe *et al.*, 2009; Rho *et al.*, 2009; Ankara *et al.*, 2010).

Péptidos derivados de proteínas lácteas y de soja con actividad antimicrobiana

Las propiedades antibacterianas de la leche se conocen desde hace mucho tiempo. Adicionalmente a las proteínas antimicrobianas presentes en la leche, existen péptidos encriptados en las secuencias proteicas que ejercen su actividad al liberarse tras los procesos de hidrólisis. Se han identificado diversos péptidos antimicrobianos derivados de caseínas y proteínas de suero (Hernández Ledesma *et al.*, 2006) (tabla 1). La mayoría de estos péptidos presentan carácter catiónico y anfipático. Las cargas positivas de estos péptidos facilitan la interacción con los grupos negativamente cargados de las membranas bacterianas y el carácter anfipático podría facilitar la desestabilización de las membranas bacterianas. Además de éste, se están estudiando otros posibles mecanismos involucrados en la acción antimicrobiana de estos péptidos (López-Expósito *et al.*, 2008a). Entre los péptidos derivados de proteínas lácteas cabe resaltar el péptido denominado lactoferricina, derivado de la proteína lactoferrina por digestión con pepsina, por lo que se ha sugerido la formación de este péptido *in vivo* durante la digestión gástrica de la proteína (Bellamy *et al.*, 1992). Por ello, resulta de gran interés el efecto sinérgico que se ha descrito recientemente entre la lactoferrina y lactoferricina (López-Expó-

sito *et al.*, 2008b). También mediante hidrólisis con pepsina se ha obtenido un péptido con potente actividad antimicrobiana derivado de la α_{s2}-caseína (fragmento 183-207) (Recio y Visser, 1999). Sólo unos pocos estudios se han llevado a cabo en animales de experimentación y/o ensayos clínicos en humanos. La mayoría de estos estudios se han centrado en la isracidina, derivado de la caseína, y en la lactoferrina y sus péptidos derivados (Lahov y Regelson, 1996; DiMario *et al.*, 2003).

En las plantas también se ha identificado un grupo de péptidos que forman parte de la primera línea de defensa frente a agresiones externas producidas por bacterias, hongos, virus y otros patógenos, actuando de manera similar a la de péptidos lácteos. A partir de la proteína de soja no se ha identificado hasta el momento ninguna secuencia específica con actividad antimicrobiana. Sin embargo, los estudios llevados a cabo por Shen y colaboradores han demostrado que hidrolizados de conglicinina con pepsina inhiben el crecimiento de *Escherichia coli*, mantienen los ratones en un buen estado de salud tras la infección por esta bacteria, además de regular y mantener en estos ratones una comunidad microbiana intestinal saludable (Shen *et al.*, 2007).

Péptidos derivados de proteínas lácteas y de soja con actividad antioxidante

Las especies reactivas de oxígeno (ROS) son producidas como parte del metabolismo celular normal. Sin embargo, un incremento anormal en esta producción debido a agentes externos puede perturbar el balance redox y promover un estado de "estrés oxidativo" en las células. Se ha visto que esta situación de estrés esta íntimamente relacionada con diversos trastornos crónicos, como los desórdenes cardiovasculares y neurológicos, cataratas, diabetes, envejecimiento y cáncer. Adicionalmente a los sistemas de defensa endógenos del organismo, la dieta también es fuente de antioxidantes exógenos, como los polifenoles y los carotenoides, entre otros. Estudios recientes se han enfocado en la búsqueda de péptidos con capacidad antioxidante derivados de caseínas y proteínas de suero (tabla 1). La mayoría de los péptidos identificados proceden de la α_{s1}-, β- y κ-caseína, tras su hidrólisis con enzimas digestivas, como la tripsina, quimotripsina y pepsina (Gómez-Ruiz *et al.*, 2008; Woo *et al.*, 2009). Los caseinofosfopéptidos también han demostrado poseer capacidad antioxidante *in vitro*, y capacidad reductora del estrés oxidativo en células (Kim *et al.*, 2007; Laparra *et al.*, 2008). Un péptido, liberado tras la hidrólisis de β-Lg con corolasa PP y con un potente efecto quelante de radicales de oxígeno, ha sido identificado por Hernández Ledesma y colaboradores (2005a). Un estudio posterior llevado a cabo por estos autores determinó que el tipo de aminoácido y su posición en el péptido son dos factores determinantes tanto en su actividad antioxidante como en su capacidad para interactuar con otros antioxidantes, como el ácido ascórbico (Hernández Ledesma *et al.*, 2007a). La fermentación también se perfila como una estrategia adecuada en la liberación de péptidos antioxidantes. Así, se ha investigado la

capacidad antioxidante mediante diversos métodos de análisis de diferentes leches fermentadas comerciales (Kudoh *et al.*, 2001; Hernández Ledesma *et al.*, 2005b) y sueros lácteos fermentados con distintas cepas de bacterias lácticas (Virtanen *et al.*, 2007).

Durante la hidrólisis enzimática, la estructura de la proteína de soja puede verse alterada quedando expuestos los grupos laterales más activos, lo que hace que los péptidos liberados muestren mayor actividad que la proteína intacta. Esto se ha demostrado tras la hidrólisis de β-conglicinina, aumentando más de tres veces la capacidad antioxidante del hidrolizado respecto a la proteína sin hidrolizar. Además, se ha visto que la actividad antioxidante de los péptidos de soja depende de su estructura y su composición aminoacídica, por lo que la especificidad de la enzima y las condiciones de hidrólisis son determinantes para esta actividad. Así, se ha observado que los hidrolizados con quimotripsina de aislados precalentados de proteínas de soja muestran un potente efecto antioxidativo (Peña-Ramos y Xiong, 2002). Además, con librerías de péptidos sintéticos identificados en hidrolizados de proteínas de soja se ha observado que la presencia de residuos de Hys favorece la capacidad quelante de metales y de radicales de oxígeno e hidroxilo de los péptidos (Saito *et al.*, 2003).

Péptidos derivados de proteínas lácteas y de soja con actividad inmunomodulante

La lactancia materna se ha considerado esencial para la transmisión física de la inmunidad pasiva al recién nacido, debido a la presencia de múltiples factores y componentes de la leche con actividad inmunomodulante. Por ello, se está evaluando si los péptidos liberados tras la digestión de la leche pueden ejercer efectos en este sentido. Se han identificado péptidos con actividad inmunomodulante a partir de hidrolizados de caseínas y proteínas de suero (tabla 1). Algunos de estos péptidos potencian la respuesta inmunológica del organismo a través de su acción directa sobre leucocitos, linfocitos, o fagocitos, o sobre su efecto estimulante de factores implicados en la respuesta inmune (Hernández Ledesma *et al.*, 2006). Incluso algunos de estos péptidos han sido ensayados en la inmunoterapia frente al virus de la inmunodeficiencia humana, ya que podrían inhibir la infección en pacientes en un estadio inicial a la enfermedad (Hadden, 1991). Hoy en día todavía no se conoce el mecanismo ni la relación estructura/actividad de estos péptidos lácteos inmunomodulantes, ya que probablemente están actuando a diferentes niveles, aunque se ha sugerido que la presencia de residuos de Arg en los extremos amino o carboxilo terminales podrían ser importantes en esta actividad.

En el caso de los péptidos inmunomodulantes identificados en hidrolizados de proteínas de soja, la presencia de Met en el extremo amino terminal se considera de gran importancia. Así, el fragmento de secuencia MITLAIPVNKPGR, procedente de la β-conglicinina hidrolizada con tripsina, ejerce una potente actividad estimulante de la fagocitosis (Maruyama *et al.*, 2003). Otros péptidos aislados de digeridos de proteínas de soja han mostrado actividad preventiva

de la alopecia inducida por la quimioterapia (Tsuruki y Yoshikawa, 2004).

Péptidos derivados de proteínas lácteas y de soja con actividad opioide

La actividad opioide de los péptidos lácteos fue la primera propiedad biológica descrita en un hidrolizado de caseínas (Chang *et al.*, 1981). Estos péptidos fueron denominados exorfinas para distinguirlos de los péptidos opiáceos de origen endógeno, denominados endorfinas. Se ha propuesto que las exorfinas lácteas juegan un papel importante en la función reproductora, tanto en el organismo materno, apoyando los procesos del embarazo, parto y lactancia, como en el del recién nacido, participando en su desarrollo primario. Además, se ha sugerido que estos péptidos actúan sobre el tracto gastrointestinal del adulto, reduciendo la velocidad de tránsito intestinal y afectando al transporte de electrolitos (Teschemacher *et al.*, 1997). Las β-casomorfinas, derivadas de la β-caseína, son fragmentos que actúan como ligandos de receptores opioides tipo μ, y comparten la secuencia YPFP en su extremo amino terminal. Otras proteínas lácteas precursoras de péptidos agonistas opiáceos son la α_{s1}-, κ-caseína, β-Lg, α-La y seroalbúmina. Las casoxinas, derivadas de la α_{s1}- y κ-caseína, y las lactoferroxinas, derivadas de la lactoferrina, son péptidos que actúan como antagonistas opiáceos (Teschemacher *et al.*, 1997) (tabla 1).

Pocos estudios han centrado su interés en péptidos opiáceas derivados de proteínas de soja. Una patente describe la liberación del péptido YVSF, correspondiente al fragmento f(121-124) de la proteína glicinina (Ajinamoto, 1995).

Péptidos derivados de proteínas lácteas y de soja con actividad antiproliferativa

El cáncer se ha convertido, junto con las enfermedades cardiovasculares, en la primera causa de muerte en los países desarrollados. La evidencia epidemiológica muestra que una dieta rica en productos vegetales reduce el riesgo de esta enfermedad. Además, se ha visto que las poblaciones orientales que consumen grandes cantidades de soja, poseen una menor incidencia de cáncer y diversos compuestos bioactivos presentes en esta legumbre son responsables de este efecto. Recientemente, el interés se ha centrado en los péptidos derivados de proteínas de soja. Así, se ha visto que péptidos hidrofóbicos liberados tras procesos de hidrólisis tienen efecto anticancerígeno sobre diversas líneas celulares (Kim *et al.*, 1999, 2000). Además, péptidos inhibidores de proteasas como el inhibidor Bowman-Birk (BBI) y el inhibidor de tripsina Kunitz (KTI) ejercen propiedades anticancerígenas, que han sido demostradas en estudios *in vitro*, ensayos en animales y ensayos clínicos (Losso, 2008). La actividad inhibitoria de enzimas de estos péptidos parece ser la responsable de estas propiedades. El concentrado de BBI (BBIC) ya ha sido considerado por la FDA como un fármaco y actualmente se están llevando a cabo ensayos en humanos para confirmar sus propiedades anticancerígenas. Sin embargo, un estudio reciente llevado a cabo por Hsieh y colaboradores (2010) ha demostrado

que el péptido lunasina, de 43 aminoácidos e identificado por Gálvez y De Lumen (1999) en soja, es el principal ingrediente bioactivo del BBIC, mientras que el BBI simplemente protege a la lunasina de la digestión gastrointestinal, permitiéndole ejercer sus efectos anticancerígenos en el organismo. Estudios *in vitro* han revelado que la lunasina actúa inhibiendo la proliferación celular y la formación de cuerpos foci en células inducidas por compuestos químicos (Gálvez *et al.*, 2001) y oncogenes virales (Lam *et al.*, 2003). Además, ensayos en animales han confirmado que este péptido reduce la incidencia de tumores de piel en ratones inducidos por compuestos químicos carcinogénicos (Gálvez *et al.*, 2001) y reduce igualmente la incidencia y generación de tumores de mama en modelos xenográficos de ratones (Hsieh *et al.*, 2010). Estudios sobre su mecanismo de acción han sugerido que este péptido actúa de un modo epigenético inhibiendo la acetilación de las histonas y la fosforilación de la proteína retinoblastoma (Hernández Ledesma *et al.*, 2009a). Otras actividades también ejercidas por la lunasina, como la actividad antioxidante y la anti-inflamatoria, también pueden contribuir en su efecto anticancerígeno (Hernández Ledesma *et al.*, 2009b).

Tras diversos estudios citoquímicos se ha demostrado el efecto de diversos péptidos lácteos como señales específicas que reducen la viabilidad de las células cancerosas. Estos péptidos podrían convertirse en prometedoras estrategias para la prevención y/o tratamiento del cáncer. Se ha demostrado que péptidos derivados de la α_{s1}-, β- y κ-caseína ejercen efectos citotóxicos en diferentes líneas celulares de cáncer a través de diversos mecanismos de acción, como la inducción de la apoptosis y la actividad sobre receptores opiáceos (López-Expósito y Recio, 2008c). La lactoferricina y otros fragmentos derivados de la lactoferrina también poseen actividad anticancerígena sobre células de cáncer de colon, melanoma, neuroblastoma, y cáncer de mama, entre otras (Furlong *et al.*, 2006; Eliassen *et al.*, 2006). La carga positiva de estos péptidos, además de su carácter hidrofóbico y anfipático, descritos como parámetros estructurales determinantes en la actividad antibacteriana, son esenciales en la actividad antitumoral de dichos péptidos. Recientemente se ha demostrado que la actividad citotóxica de la lactoferricina se encuentra localizada en la secuencia FRCRRRWQWRM (Mader *et al.*, 2005) (tabla 1).

Péptidos derivados de proteínas lácteas y de soja con actividad hipocolesterolémica

Otro factor de riesgo importante en la génesis de los trastornos cardiovasculares es el perfil inadecuado de lípidos en sangre. Muchos estudios han encontrado una correlación positiva entre la hipercolesterolemia y/o la hipertrigliceridemia y el riesgo de padecer estos trastornos (Erdmann *et al.*, 2008). A menudo, su tratamiento incluye la mejora de la distribución lipídica a través de cambios en los hábitos alimentarios. Del limitado número de péptidos hipocolesterolémicos, aquellos derivados de la proteína de soja han recibido especial atención. De la glicinina derivan dos péptidos, de secuencia LPYPR e IAVP-

GEVA, que reducen los niveles de colesterol sérico en animales de experimentación (Takenaka *et al.*, 2000; Pak *et al.*, 2005). El primero de estos péptidos es estructuralmente homólogo a la enterostatina, péptido de origen endógeno que exhibe propiedades hipocolesterolémicas. La inhibición de la síntesis de colesterol parece perfilarse como el principal mecanismo de acción de estos péptidos derivados de la soja. La β-conglicinina también se ha visto que es fuente de péptidos reductores del colesterol sérico, principalmente a través de la activación de receptores LDL y la consecuente degradación de estas lipoproteínas (Lovati *et al.*, 2000). Otros mecanismos de acción que se han propuesto para péptidos derivados de proteínas de soja son la unión a fosfolípidos, el descenso en la absorción intestinal de grasa y el incremento en la lipólisis de triglicéridos (Erdmann *et al.*, 2008).

Numerosos estudios han mostrado que las proteínas de suero y, principalmente, una fracción peptídica derivada de dichas proteínas reducen el colesterol sérico de manera similar a la proteína de soja (Nagaoka *et al.*, 1991). Estos autores identificaron como responsable de esta actividad al péptido de secuencia IIAEK derivado de la β-Lg (Nagaoka *et al.*, 2001) (tabla 1). Este péptido, denominado lactostatina, reduce la solubilidad micelar del colesterol reduciendo su absorción intestinal.

Péptidos derivados de proteínas lácteas y de soja con otras actividades

Una complicación asociada a los trastornos cardiovasculares es el desarrollo de trombosis debido a alteraciones en la coagulación. El incremento en la incidencia de la trombosis se ha ligado a la hiperactividad de las plaquetas, a altos niveles de proteínas hemostáticas, como el fibrinógeno, y a la hiperviscosidad de la sangre (Erdmann *et al.*, 2008). Los principales péptidos alimentarios descritos hasta el momento con propiedades antitrombóticas derivan de la κ-caseína. Los κ-caseinomacropéptidos de vaca, oveja y cabra, así como sus hidrolizados con tripsina, se han descrito como inhibidores de la agregación plaquetaria (Manso *et al.*, 2002). El péptido denominado casoplatelina, correspondiente al fragmento f(106-116) de la κ-caseína, presenta potente actividad antitrombótica *in vitro* a través de la inhibición de la agregación plaquetaria activada por ADP y de la unión del fibrinógeno a su receptor en la superficie plaquetaria (Jolles *et al.*, 1986). Otro tetra-péptido, de secuencia KRDS y derivado de la lactoferrina, actúa como antitrombótico inhibiendo la liberación de la proteína serotonina (Drouet *et al.*, 1990) (tabla 1).

En muchos países industrializados, la obesidad es un serio trastorno de salud asociado a la alta incidencia de desórdenes cardiovasculares. La hiperinsulinemia, la resistencia a la insulina y defectos en el metabolismo lipídico están asociados a la obesidad. Para el tratamiento de este trastorno, se recomienda la restricción del aporte calórico y el incremento de la actividad física. La proteína de soja, así como la caseína y la proteína de suero, presentan propiedades antiobesidad, siendo el efecto reductor del peso corporal producido por

la proteína de soja mayor que el producido por las proteínas lácteas (Aoyama *et al.*, 2000). Se cree que los péptidos liberados tras la digestión de estas proteínas pueden iniciar varias señales de saciedad en el tracto gastrointestinal, lo que previene la ingesta adicional de alimentos. Se ha demostrado que esta inducción de la saciedad está mediada por la activación de receptores opioides y de colecistoquinina-A, que están íntimamente relacionados con la ingesta de alimentos (Pupovac y Anderson, 2002). Se han descrito algunos péptidos derivados de la β-conglicinina que actúan como supresores del apetito a través de su acción sobre la mucosa intestinal estimulando la liberación de colecistoquinina. En el caso de los péptidos lácteos, se han descrito varios mecanismos de la acción antiobesidad. Por un lado, las casomorfinas y el caseinomacropéptido actúan como agonistas opiáceos, ralentizando la motilidad intestinal e incrementando la sensación de saciedad (Daniel *et al.*, 1990; Beucher *et al.*, 1994). Además, la activación del péptido 1 similar al glucagón también estaría involucrada en el efecto supresor de la ingesta alimentaria inducida por los péptidos derivados de caseínas y proteínas de suero (Hall *et al.*, 2003).

Perspectivas futuras

La existencia de proteínas y péptidos biológicamente activos en la leche y la soja está bien documentada. Estas secuencias, bien presentes de forma natural en estos alimentos, o bien liberadas tras procesos de hidrólisis y/o fermentación, afectan a funciones fisiológicas cruciales y modulan diversos procesos reguladores del organismo. Así, actúan sobre el sistema cardiovascular, el sistema nervioso, el sistema inmune y el sistema nutricional-metabólico. Diseñar nuevos productos derivados de estos alimentos conteniendo estas secuencias peptídicas activas se perfila como una estrategia prometedora y atractiva tanto para productores como para consumidores. Sin embargo, son necesarios todavía numerosos estudios antes de poder incluir muchas de estas secuencias como alimentos funcionales y nutracéuticos. Son esenciales más ensayos con animales de experimentación y ensayos clínicos que confirmen los efectos biológicos a corto, medio y largo plazo, que establezcan la dosis adecuada y determinen de forma inequívoca la relación causa-efecto. Adicionalmente a estos efectos fisiológicos, es necesario considerar otros aspectos tecnológicos para desarrollar alimentos que contengan estos compuestos bioactivos y que su actividad se mantenga durante un período de tiempo garantizado. Deben ser también evaluados otros aspectos, como las interacciones con otros componentes alimentarios y la influencia del procesado del alimento en la actividad y biodisponibilidad de los péptidos. Igualmente importantes son otros factores de mercado, como la relación coste-eficacia y la facilidad de incorporación a un alimento agradable para el consumidor.

Agradecimientos

Los autores agradecen la financiación recibida de los proyectos AGL2007-65035, AGL2008-01713, Consolider Ingenio 2010 FUN-C-Food CSD2007-00063 del MICINN y P2009/AGR-1469

de la Comunidad de Madrid. B. Hernández Ledesma disfruta de una beca Marie-Curie "Outgoing International Fellowship" concedida por la Comisión Europea y el Consejo Superior de Investigaciones Científicas.

Bibliografía recomendada

Adams MR, Golden DL, Franke AA, Potter SM, Smith HS, Anthony MS. Dietary soy β-conglycinin (7S globulin) inhibits atherosclerosis in mice. J Nutr 2004; 134:511-6.

Ajinomoto KK. New tetrapeptide amide(s) from milk or soybean protein are mild opioide receptor agonists useful as analgesic narcotics. Patent JP7149793-A. 1995.

Aoyama T, Fukui K, Nakamori T, Hashimoto Y, Yamamoto T, Takamatsu K, Sugano M. Effect of soy and milk whey protein isolates and their hydrolysates on weight reduction in genetically obese mice. Biosci Biotechnol Biochem 2000; 64, 2.594-600.

Azuma N, Machida K, Saeki T, Kanamoto R, Iwami K. Preventive effect of soybean resistant proteins against experimental tumorigenesis in rat colon. J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo) 2000; 46:23-9.

Baltzer A, Svanborg C, Jaggi R. Apoptotic cell death in the lactating mammary gland is enhanced by a folding variant of alpha-lactalbumin. Cell Mol Life Sci 2004; 61:1.221-8.

Bellamy W, Takase M, Wakabayashi H, Kawase K, Tomita M. Antibacterial spectrum of lactoferricina-B, a potent bactericidal peptide derived from the N-terminal region of bovine lactoferrina. J Appl Bacteriol 1992; 73:472-9.

Beucher S, Levenez F, Yvon M, Corring T. Effect of caseinomacropeptide (CMP) on cholecystokinin (CCK) release in rat. Reprod Nutr Dev 1994; 34:613-4.

Butikofer U, Meyer J, Sieber R, Wechsler D. Quantification of the angiotensin-converting enzyme-inhibiting tripeptides Val-Pro-Pro and Ile-Pro-Pro in hard, semi-hard and soft cheeses. Int Dairy J 2007; 17:968-75.

Butikofer U, Meyer J, Sieber R, Walther B, Wechsler D. Ocurrence of the angiotensin-converting enzyme-inhibiting tripeptides Val-Pro-Pro and Ile-Pro-Pro in different cheese varieties of Swiss origin. J Dairy Sci 2008; 91:29-38.

Chang KJ, Lillian A, Hazum E, Cuatrecasas P, Chang JK. Morphiceptin (NH4-tyr-pro-phe-pro-COHN2): a potent and specific agonist for morphine (mu) receptors. Science 1981; 212:75-7.

Chen J, Okada T, Muramoto K, Suetsuna K, Yang S. Identification of angiotensin I-converting enzyme inhibitory peptides derived from the peptic digest of soybean protein. J Food Biochem 2003; 26:543-54.

Chen JR, Yang SC, Suetsuna K, Chao JCJ. Soybean protein-derived hydrolysate affects blood pressure in spontaneously hypertensive rats. J Food Biochem 2004; 28:61-73.

Contreras MM, Carron R, Montero MJ, Ramos M, Recio I. Novel casein-derived peptides with antihypertensive activity. Int Dairy J 2009; 19:566-73.

Daniel H, Vohwinkel M, Rehner G. Effect of casein and betacasomorphins on gastrointestinal motility in rats. J Nutr 1990; 120:252-7.

Di Mario F, Aragona G, Dal Bo N, Cabestro GM, Cavallaro L, Iori V, Comparato G, Leandro G, Pilotto A, Franze A. Use of bovine lactoferrin for Helicobacter pylori erradication. Digest Liver Dis 2003; 35:706-10.

Drouet L, Bal dit Sollier C, Cisse M, Pignaud G, Mazoyer E, Fiat AM, Jolles P, Caen JP. The antithrombotic effect of KRDS, a lactotransferrin peptide, compared with RGDS. Nouv Rev Franc Hematol 1990; 32:59-62.

Eliassen LT, Berge G, Leknessund A, Wikman M, Lindin I, Lokke C, Pontham F, Johnsen JI, Sveinbjornsson B, Kogner P, Flaegstad T, Rekdal O. The antimicrobial peptide, Lactoferricin B, is cytotoxic to neuroblastoma cells in vitro and inhibits xenograft in vivo. Int J Cancer 2006; 119:493-500.

Erdmann K, Cheung BWY, Schroder H. The possible roles of food-derived bioactive peptides in reducing the risk of cardiovascular disease. J Nutr Biochem 2008; 19:643-54.

Fischer W, Gustafsson L, Mossberg AK, Gronli J, Mork S, Bjerkvig R, Svanborg C. Human alpha-lactalbumin made lethal to tumor cells (HAMLET) kills human glioblastoma cells in brain xenografts by an apoptosis-like mechanism and prolongs survival. Cancer Res 2004; 64:2.105-12.

Furlong SJ, Mader JS, Hoskin DW. Lactoferricin-induced apoptosis in estrogen-nonresponsive MDA-MB-435 breast cancer cells is enhanced by C6 ceramide or tamoxifen. Oncol Rep 2006; 15:1.385-90.

Gálvez AF, Chen N, Macasieb J, De Lumen BO. Chemopreventive property of a soybean peptide (Lunasin) that binds to deacetylated histones and inhibit acetylation. Cancer Res 2001; 61:7.473-8.

Gálvez AF, De Lumen BO. A soybean cDNA encoding a chromatinbinding peptide inhibits mitosis of mammalian cells. Nat Biotechnol 1999; 17:495-500.

Geleijinse JM, Engberink MF. Lactopeptides and human blood pressure. Curr Opin Lipidol 2010; 21:58-63.

Gibbs BF, Zougman A, Masse R, Mulligan C. Production and characterization of bioactive peptides from soy hydrolysate and soy-fermented foods. Food Res Int 2004; 37: 123-31.

Gómez-Ruiz JA, López-Expósito I, Pihlanto A, Ramos M, Recio I. Antioxidant activity of ovine casein hydrolysates: identification of active peptides by HPLC-MS/MS. Eur Food Res Technol 2008; 227:1.061-7.

Gómez-Ruiz JA, Ramos M, Recio I. Identification and formation of angiotensin-converting enzyme- inhibitory peptides in Manchego cheese by high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. J Chromat A 2004; 1.054:269-77.

Gómez-Ruiz JA, Taborda G, Amigo L, Recio I, Ramos M. Identification of ACE-inhibitory peptides in different Spanish cheeses by tandem mass spectrometry. Eur Food Res Technol 2006; 223:595-601.

González de Mejía E, Prisecaru VI. Lectins as bioactive plant proteins: a potential in cancer treatment. Crit Rev Food Sci Nutr 2005; 45:425-45.

Hadden JW. Immunotherapy of human-immunodeficiency-virus infection. Trends in Pharmacol Sci 1991; 12:107-11.

Hall WL, Millward DJ, Long SJ, Morgan LM. Casein and whey exert different effects on plasma amino acid profiles, gastrointestinal hormone secretion and appetite. Brit J Nutr 2003; 89:239-48.

Hernández Ledesma B, Amigo L, Recio I, Bartolomé B. ACE-inhibitory and radical-scavenging activity of peptides derived from β-lactoglobulin f(19-25). Interactions with ascorbic acid. J Agric Food Chem 2007a; 55:3.392-7.

Hernández Ledesma B, Dávalos A, Bartolomé B, Amigo L. Preparation of antioxidant enzymatic hydrolysates from α-lactalbumin and β-lactoglobulin. Identification of active peptides by HPLC-MS/MS. J Agric Food Chem 2005a; 53:588-93.

Hernández Ledesma B, Hsieh CC, De Lumen BO. Lunasin, a novel seed peptide for cancer prevention. Peptides 2009a; 30:426-30.

Hernández Ledesma B, Hsieh C-C, De Lumen BO. Antioxidant and anti-inflammatory properties of cancer preventive peptide lunasin in RAW 264.7 macrophages. Biochem Biophys Res Commun 2009b; 390:803-8.

Hernández Ledesma B, López-Expósito I, Recio I, Ramos M. Bioactive peptides from milk proteins. En Immunochemistry in Dairy Research. Ed. Rosa Pizzano. Research Signpost. Trivandrum, Kerala, India. 2006; 37-60.

Hernández Ledesma B, Miguel M, Amigo L, Aleixandre MA, Recio I. Effect of simulated gastrointestinal digestion on the antihypertensive properties of synthetic β-lactoglobulin peptide sequences. J Dairy Res 2007b; 74:336-9.

Hernández Ledesma B, Miralles B, Amigo L, Ramos M, Recio I. Identification of antioxidant and ACE-inhibitory peptides in fermented milk. J Sci Food Agric 2005b; 85:1.041-8.

Hernández Ledesma B, Quirós A, Amigo L, Recio I. Identification of bioactive peptides after digestion of human milk and infant formula with pepsin and pancreatin. Int Dairy J 2007c; 17:42-9.

Hsieh CC, Hernández Ledesma B, Jeong HJ, Park JH, De Lumen BO. Complementary roles in cancer prevention: protease inhibitor makes the cancer preventive peptide lunasin bioavailable. PLoS ONE 2010; 5:e8890.

Ibe S, Yoshida K, Kumada K, Tsurushiin S, Furusho T, Otobe K. Antihypertensive effects of natto, a traditional Japanese fermented food, in spontaneously hypertensive rats. Food Sci Technol Res 2009; 15:199-202.

Ijas H, Collin M, Finckenberg P, Pihlanto-Leppala A, Korhonen H, Korpela R, Vapaatalo H, Nurminen ML. Antihypertensive opioid-like milk peptide alpha-lactorphin: lack of effect on behavioural tests in mice. Int Dairy J 2004; 14, 201-5.

Jolles P, Levy-Toledano S, Fiat AM, Soria C, Gillessen D, Thomaidis A, Dunn FW, Caen JP. Analogy between fibrinogen and casein. Effect of an undecapeptide isolated from kappa-casein on platelet function. Eur J Biochem 1986; 158:379-82.

Kanamoto R, Azuma N, Miyamoto T, Saeki T, Tsuchihahi Y, Iwami K. Soybean resistant proteins interrupt an enterohepatic circulation of bile acids and suppress liver tumorigenesis induced by azoxymethane and dietary deoxycholate in rats. Biosci Biotech Biochem 2001; 65:999-1.002.

Kim GN, Jang HD, Kim CI. Antioxidant capacity of caseinophosphopeptides prepared from sodium caseinate using Alcalase. Food Chem 2007; 104:1.359-65.

Kim JY, Woo HJ, Ahn CW, Nam HS, Shin ZI, Lee HJ. Cytotoxic effects of peptides fractionated from bromelain hydrolyzates of soybean protein. Food Sci Biotechnol1999; 8:333-7.

Kim SE, Kim HH, Kim JY, Kang YI, Woo HJ, Lee HJ. Anticancer activity of hydrophobic peptides from soy proteins. BioFactors 2000; 12:151-5.

Kodera T, Nio N. Angiotensin converting enzyme inhibitors. PCT Int. Appl. WO 2002055546 A1 18 43 p. Kokai Tokkyo Koho. 2002.

Korhonen H. Bioactive components in bovine milk. En Bioactive components in milk and dairy products. Ed. Young W. Park. Wiley Blackwell, Ames, Iowa, USA. 2009; 13-42.

Korhonen H, Pihlanto A. Food-derived bioactive peptides-opportunities for designing future foods. Curr Pharm Design 2003; 9:1.297-308.

Kudoh Y, Matsuda S, Igoshi K, Oki T. Antioxidative peptide from milk fermented with Lactobacillus delbrueckii subsp bulgaricus IFO13953. J Japan Soc Food Sci Technol 2001; 48:44-50.

Kwon DY, Daily III JW, Kim HJ, Park S. Antidiabetic effects of fermented soybean products on type-2 diabetes. Nutr Res 2010; 30:1-3.

Lahov E, Regelson W. Antibacterial and immunostimulating casein-derived substances from milk: Casecidin, isracidin peptides. Food Chem Toxicol 1996; 34:131-45.

Lam Y, Gálvez A, De Lumen BO. Lunasin suppresses E1A-mediated transformation of mammalian cells but does not inhibit growth of immortalized and established cancer cell lines. Nutr Cancer 2003; 47:88-94.

Laparra JM, Alegría A, Barberá R, Farre R. Antioxidant effect of casein phosphopeptides compared with fruit beverages supplemented with skimmed milk against H_2O_2-induced oxidative stress in Caco-2 cells. Food Res Int 2008; 41:773-9.

Li FJ, Yin LJ, Cheng YQ, Yamaki K, Fan JF, Li LT. Comparison of Angiotensin I-converting enzyme inhibitor activities of pre-Fermented Douchi (a Chinese traditional fermented soybean food) started with various cultures. Int J Food Eng 2009; 5:10.

Lo WMY, Li-Chan ECY. Angiotensin I-convering enzyme inhibitory peptides from in vitro pepsin-pancreatin digestión of soy protein. J Agric Food Chem 2005; 53:3.369-76.

López-Expósito I, Amigo L, Recio I. Identification of the inicial binding sites of alpha(s2)-

casein f(183-207) and effect on bacterial membranas and cell morphology. Biochim Biophys Acta 2008a; 1.778:2.444-9.

López-Expósito I, Pellegrini A, Amigo L, Recio I. Synergistic effect between different milk-derived peptides and proteins. J Dairy Sci 2008b; 91:2.184-9.

López-Expósito I, Recio I. Protective effects of milk peptides: antibacterial and antitumor properties. En Bioactive components of milk. Ed. Zsuzsanna Bosze. Springer Science + Business Media Inc., New York, NY, USA. 2008c; 271-93.

Losso JN. The biochemical and functional food properties of the Bowman-Birk Inhibitor. Crit Rev Food Sci Nutr 2008; 48:94-118.

Lovati MR, Manzoni C, Gianazza E, Arnoldi A, Kurowska E, Carroll KK, Sirtori CR. Soy protein peptides regulate cholesterol homeostasis in Hep G2 cells. J Nutr 2000; 130:2.543-9.

Mader JS, Salsman J, Conrad DM, Hoskin DW. Bovine lactoferricina selectively induces apoptosis in human leukaemia and carcinoma cell lines. Mol Cancer Ther 2005; 4:612-24.

Manso MA, Escudero A, Alijo M, López-Fandino R. Platelet aggregation inhibitory activity of bovine, ovine, and caprine kappa-Casein macropeptides and their tryptic hydrolysates. J Food Prot 2002; 65:1.992-6.

Markus CR, Olivier B, De Haan EH. Whey protein rich in alpha-lactalbumin increases the ration of plasma tryptophane to the sumo f the large neutral amino acids and improves cognitive performance in stress-vulnerable subjects. Am J Clin Nutr 2002; 75:1.051-6.

Markus CR, Olivier B, Panhuysen GE, Vander-Gugten J, Alles M-S, Tuiten A, Westenberg HGM, Frekkes D, Kopeschaar HF, de Haan EEHF. The bovine protein alpha-lactalbumin increases the plasma ration of tryptophan to the other large neutral amino acids, and in vulnerable subjects raises brain serotonin activity, reduces cortisol concentration and improves mood Ander stress. Am J Clin Nutr 2000; 71:1.536-44.

Maruyama N, Maruyama Y, Tsuruki T, Okuda E, Yoshikawa M, Utsumi S. Creation of soybean β-conglycinin b with strong phagocytosis-stimulating activity. Biochim. Biophys. Acta 2003; 1.648:99-104.

Mateos-Aparicio I, Redondo-Cuenca A, Villanueva-Suárez MJ, Zapata-Revilla MA. Soybean, a promising health source. Nutr Hosp 2008; 23:305-12.

McIntosh GH, Regester GO, Leleu RK, Royle PJ, Smithers GW. Dairy proteins protect against dimethylhydrazine-induced intestinal cancers in rats. J Nutr 1995;125:809-16.

Miguel M, Gómez-Ruiz JA, Recio I, Aleixandre A. Changes in arterial blood pressure after single oral administration of milk-casein derived peptides in spontaneously hypertensive rats. Mol Nutr Food Res (en prensa).

Nagaoka S, Futamura Y, Miwa K, Awano T, Yamauchi K, Kanamaru Y, Tadashi K, Kuwata T. Identification of novel hypocholesterolemic peptides derived from bovine milk beta-lactoglobulin. Biochem Biophys Res Commun 2001; 281:11-7.

Nagaoka S, Kanamaru Y, Kuzuya Y. Effect of whey protein and casein on the plasma and liver lipid in rats. Agric Biol Chem 1991; 55:813-8.

Nakahara T, Sano A, Yamaguchi H, Sugimoto KRI, Chikata H, Kinoshita E, Uchida R. Antihypertensive effect of peptide-enriched soy sauce-like seasoning and identification of its Angiotensin I-converting enzyme inhibitory substances. J Agric Food Chem 2010; 58:821-7.

Okamoto A, Hanagata H, Matsumoto E, Kawamura Y, Koizumi Y, Yanadiga F. Angiotensin I converting enzyme inhibitory activities of various fermented foods. Biosci Biotech Biochem 1995; 59:1.147-9.

Omoni AO, Aluko RE. Soybean foods and their benefits: potential mechanisms of action. Nutr Rev 2005; 63:272-83.

Pak VV, Koo MS, Kasymova TD, Kwon DY. Isolation and identification of peptides from soy 11S-globulin with hypocholesterolemic activity. Chem Nat Comp 2005; 41:710-4.

Peña-Ramos EA, Xiong YL. Antioxidant activity of soy protein hydrolysates in a liposomal system. J Food Sci 2002; 67:2.952–6.

Pins JJ, Keenan JM. The antihypertensive effects of a hydrolyzed whey protein isolate supplement (Biozate 1): a pilot study. FASEB J 2003; 17:A1.110-A1.110.

Potter SM. Overview of proposed mechanism for the hypocholesterolemic effect of soybean. J Nutr 1995; 125:605-11.

Pupovac J, Anderson GH. Dietary peptides induce satiety via cholecystokinin-A and peripheral opioid receptors in rats. J Nutr 2002; 132:2.775-80.

Quirós A, Ramos M, Muguerza B, Delgado MA, Miguel M, Aleixandre A, Recio I. Identification of novel antihypertensive peptides in milk fermented with Enterococus faecalis. Int Dairy J 2007; 17:33-41.

Recio I, Visser S. Identification of two distinct antibacterial domains within the sequence of bovine alpha(s2)-casein. Biochim. Biophys. Acta 1999; 1.428:314-26.

Rho SJ, Lee JS, Chung Il Y, Kim YW, Lee HG. Purification and identification of an angiotensin I-converting enzyme inhibitory peptide from fermented soy extract. Process Biochem 2009; 44:490-3.

Saito K, Jin DH, Ogawa T, Muramoto K, Hatakeyama E, Yasuhara T, Nokihara K. Antioxidative properties of tripeptide libraries prepared by the combinatorial chemistry. J Agric Food Chem 2003; 51:3.668-74.

Saito T, Nakamura T, Kitazawa H, Kawai Y, Itoh T. Isolation and structural analysis of antihypertensive peptides that exist naturally in Gouda cheese. J Dairy Sci 2000; 83: 1.434-40.

Shen CL, Chen W-H, Zou SX. In vitro and in vivo effects of hydrolysates from conglycinin of intestinal community of mice after Escherichia coli infection. J. Appl. Microbiol 2007; 102:283-9.

Shin ZI, Yu R, Park SA, Chung DK, Ahn CW, Nam HS, Kim KS, Lee HJ. His-His-Leu, an angiotensin I converting enzyme inhibitory peptide derived from Korean soybean paste, exerts antihypertensive activity in vivo. J Agric Food Chem 2001; 49:3.004-9.

Sipola M, Finckenberg P, Korpela R, Vapaatalo H, Nurminen ML. Effect of long-term intake of milk products on blood pressure in hypertensive rats. J Dairy Res 2002; 69: 103-11.

Sipola M, Finckenberg P, Santisteban J, Korpela R, Vapaatalo H, Nurminen ML. Long-term intake of milk peptides attenuates development of hypertension in spontaneously hypertensive rats. J Physiol Pharmacol 2001; 52:745-54.

Sirtori CR, Even R, Lovati MR. Soybean protein diet and plasma cholesterol: from therapy to molecular mechanisms. Ann NY Acad Sci 1993; 676:188-201.

Smacchi E, Gobbetti M. Peptides from several Italian cheeses inhibitory to proteolytic enzymes of lactic acid bacteria, Pseudomonas fluorescens ATCC 948 and to the angiotensin I-converting enzyme. Enzyme Microb Tech 1998; 22:687-94.

Takenaka Y, Utsumi S, Yoshikawa M. Introduction of enterostatin (VPDPR) and a related sequence into soybean proglycinin A1aB1b subunit by site-directed mutagenesis. Biosci Biotechnol Biochem 2000; 64:2.731-3.

Teschemacher H, Koch G, Brantl V. Milk protein-derived opioid receptor ligands. Biopolymers 1997; 43:99-117.

Townsend RR, McFadden CB, Ford V, Cadee JA. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of casein protein hydrolysate (C12 peptide) in human essential hypertension. Am J Hypertens 2004; 17:1.056-8.

Tsuruki T, Yoshikawa M. Design of soymetide-4 derivatives to potentiate the anti-alopecia effect. Biosci Biotechnol Biochem 2004; 68:1.139-41.

Virtanen T, Pihlanto A, Akkanen S, Korhonen H. Development of antioxidant activity in milk whey during fermentation with lactic acid bacteria. J Appl Microbiol 2007; 102: 106-15.

Woo SH, Jhoo JW, Kim GY. Antioxidant activity of low molecular peptides derived from milk proteins. Korean J Food Sci Animal Res 2009; 29:633-9.

Wu J, Ding X. Hypotensive and physiological effect of angiotensin converting enzyme inhibitory peptides derived from soy protein on spontaneously hypertensive rats. J Agric Food Chem 2001; 49:501-6.

Yonekura M, Samoto M, Kugimiya W. Novel tripeptide having angiotensin converting enzyme inhibition activity, useful as anti-hypertensive, and in foodstuffs such as cream, hamburger, nugget, chocolate, frozen dessert or candy. Patent JP2006265139-A. 2005.

Zimecki M, Kruzel ML. Milk-derived proteins and peptides of potential therapeutic and nutritive value. J Exp Ther Oncol 2007; 6:89-106.

Constituyentes bioactivos no-nutricionales con actividad antioxidante

Dr. Francisco A. Tomás Barberán y Dr. Juan Carlos Espín de Gea

Introducción

La evidencia científica apoya la relación entre la alimentación y la salud. Ésta está soportada por estudios epidemiológicos de distinto tipo y magnitud, estudios *in vitro*, en animales modelo (preclínicos), o de intervención clínica. Por desgracia, estos últimos son los menos numerosos y se está haciendo actualmente hincapié en la necesidad de investigación clínica para completar aquellas lagunas que todavía existen y explicar las incongruencias y discrepancias que se observan entre diferentes estudios *in vitro* sobre el papel de los antioxidantes de los alimentos en la salud. Las metodologías genómicas están abriendo nuevas expectativas en este tema en el marco de lo conocido como Nutrigenómica.

Los efectos beneficiosos para la salud de los alimentos de origen vegetal en general y de las frutas y hortalizas en particular se han puesto de manifiesto por diferentes estudios epidemiológicos. Las bondades de la dieta mediterránea, rica en productos de la huerta y que además incluye vino y aceite de oliva, también han sido objeto de reconocimiento.

En un estudio en el que se revisaban las conclusiones de más de 160 estudios epidemiológicos sobre el efecto del consumo de frutas y hortalizas en la incidencia de diferentes tipos de cáncer, se concluyó que de una forma general se observa una disminución en la incidencia de la mayoría de los tipos de cáncer, y sobre todo los epiteliales, con un mayor consumo de frutas y hortalizas (Steinmetz y Potter, 1996). El cúmulo de evidencia en este sentido ha hecho que instituciones como la Organización Mundial de la Salud recomienden el consumo diario de al menos cinco raciones de frutas y hortalizas variadas para mejorar la salud, y asociaciones como la conocida "5 al día" desarrollen campañas animando a cumplir esta recomendación. Aparte de las frutas, hortalizas y frutos secos, otros alimentos de origen vegetal tienen también la "etiqueta" de saludable, y entre ellos debemos mencionar los cereales integrales, las legumbres, el aceite de oliva virgen extra, el vino tinto, el cacao y el té.

Las propiedades beneficiosas para la salud que ejercen estos alimentos superan las que cabría esperar por sus nutrientes, vitaminas y sales minerales, por lo que se ha hipotetizado que estas propiedades beneficiosas adicionales se deban a los metabolitos secundarios que contienen estos alimentos, para los que se han demostrado diferentes actividades biológicas. Entre estas propiedades, la antioxidante ha sido la que ha recibido más interés, pues los procesos oxidativos se encuentran en el origen de

muchas de las enfermedades cuya incidencia y virulencia ayudan a disminuir el consumo de los alimentos de origen vegetal, como son las enfermedades cardiovasculares, el cáncer y las enfermedades neurodegenerativas.

Estos efectos sólo tienen reflejo en la fisiología cuando forman parte de un hábito alimentario que hace que se ingieran estas sustancias durante un largo periodo de tiempo, cuando los síntomas de la enfermedad que ayudan a combatir todavía no han aparecido (Dragsted *et al.*, 1993). Esto se debe a que se trata de moléculas con relativamente baja actividad biológica, sobre todo cuando los comparamos con fármacos, lo que dificulta considerablemente probar su actividad en experimentos que se lleven a cabo durante periodos limitados de tiempo, como es el caso de la mayoría de los experimentos farmacológicos. Para estudiar esta actividad, que sólo se hace evidente a largo plazo, es necesario recurrir a estudios de tipo epidemiológico, como los que ya hemos mencionado.

Los polifenoles antioxidantes de estos alimentos muestran una actividad antioxidante *in vitro* que en algunos casos es superior a la de vitaminas antioxidantes como las vitaminas C y E. Esto ha hecho que se haya correlacionado la actividad antioxidante de estos alimentos con sus propiedades beneficiosas para la salud, y de hecho una gran cantidad de artículos de investigación sobre la actividad antioxidante de distintos alimentos, y los efectos del procesado y conservación sobre los mismos han sido publicados en los últimos años.

Aprovechando esta tendencia, es fácil encontrar distintos alimentos, especialmente en el mercado de Estados Unidos y Japón, en los que alegan en su publicidad y etiquetado afirmaciones respecto a su actividad antioxidante y su comparación con otros alimentos con una reconocida reputación como antioxidantes, como es el caso del vino tinto y del té verde. Entre los alimentos que han utilizado la alegación antioxidante podemos encontrar determinados zumos, como es el de granada y el de arándano, fruto secos como es el caso de las ciruelas pasas, y otros alimentos como el chocolate o el té. Alegaciones como "el superpoder antioxidante", "el mejor destruyendo radicales libres", etc., son frecuentes en alimentos de Estados Unidos y Japón. Sin embargo, la actividad antioxidante *in vivo* de estos alimentos es mucho más difícil de demostrar, y de hecho muchos de los compuestos antioxidantes de los alimentos son transformados en el organismo en compuestos que carecen de capacidad captadora de radicales libres, pero que pudieran poseer otras actividades que actualmente pueden ser insospechadas.

En el presente capítulo pretendemos realizar una descripción de los principales antioxidantes de los alimentos de origen vegetal, su metabolismo y biodisponibilidad, evidencias sobre actividad biológica y necesidades de investigación.

Los procesos de oxidación y los radicales libres

Muchas enfermedades crónicas se inician por procesos de estrés oxidativo mediados por radicales libres. El estrés

oxidativo conduce progresivamente a una disfunción celular que acaba con la muerte de dichas células. Este estrés se podría definir como un desequilibrio entre los pro-oxidantes y/o radicales libres por una parte y los sistemas antioxidantes del organismo por otra.

Los estudios epidemiológicos sugieren que los antioxidantes de la dieta pueden tener un efecto beneficioso en muchas enfermedades relacionadas con el envejecimiento, como son arteriosclerosis, cáncer, algunas enfermedades neurodegenerativas e incluso enfermedades respiratorias (Shaheen *et al.*, 2002).

Debido a la carencia actual de suficientes datos no se puede efectuar una recomendación sistemática del consumo de antioxidantes. Sin embargo, las dietas ricas en antioxidantes que incluyen abundantes frutas y hortalizas y alimentos derivados sí que parecen un hábito alimentario saludable que debería recomendarse (Bonefoy *et al.*, 2002).

Figura 1. Diferentes familias de metabolitos de naturaleza polifenólica.

Antioxidantes presentes en alimentos de origen vegetal

Los polifenoles agrupan a los principales constituyentes fitoquímicos antioxidantes presentes en alimentos vegetales. Muchos de estos son principios activos de extractos que se comercializan como suplementos o productos dietéticos (nutracéuticos), pero también pueden ser ingredientes de alimentos funcionales.

Constituyen un grupo muy numeroso de sustancias que incluyen familias de compuestos con estructuras diversas (figura 1), desde algunas relativamente simples, como los derivados de ácidos fenólicos, hasta moléculas poliméricas de relativamente elevada masa molecular, como los taninos hidrolizables y condensados (figura 2). Los polifenoles pueden ser divididos en varios subgrupos atendiendo a su estructura básica. Los flavonoides, con estructura básica C6-C3-C6, incluyen a las antocianinas, los flavonoles y flavonas, las flavanonas, chalconas y dihidrochalconas, las isoflavonas y los flavan-3-oles (figura 1). Otro subgrupo importante es el de los fenil propanoides, que incluye a los derivados de ácidos hidroxicinámicos (cafeico, ferúlico, sinápico, p-cumárico).

Figura 2. Polifenoles de naturaleza oligomérica y polimérica. 1. Elagitanino (punicalagina); 2. Galotanino; 3. Tetrámero de pronatocianidina.

También tienen importancia los estilbenoides (resveratrol y piceatanol) y los derivados del benzoico (ácido gálico y elágico, etc.). Tan solo del grupo de los flavonoides ya se conocían más de 5.000 compuestos diferentes en la naturaleza en el año 1994 (Harborne, 1994), cantidad que se ha incrementado considerablemente en los últimos 15 años.

Muchos compuestos fenólicos contribuyen a las propiedades organolépticas de los alimentos de origen vegetal y, por tanto, tienen importancia en la calidad de los mismos (Tomás Barberán y Espín, 2001).

Los que tienen más relevancia desde el punto de vista de su actividad biológica y/o contenido en la dieta son los flavo-

noles, los flava-3-oles, las isoflavonas, los estilbenoides, el hidroxitirosol y el ácido elágico, que serán contemplados de manera individual.

Flavonoles (quercetina) y flavonas

El metabolito más relevante de este grupo, debido a su distribución en los alimentos vegetales y a su actividad antioxidante es la quercetina (3,5,7,3',4'-pentahidroxiflavona). Este es el principal flavonol de las cebollas, las manzanas y el té, alimentos que se han asociado en diversos estudios epidemiológicos con propiedades saludables. Otros flavonoles como el kaempferol, la miricetina y la isorhamnetina, y flavonas como la luteolina y la apigenina pueden ser también relevantes en determinados alimentos. Las flavanonas como la hesperidina, la naringina y la eriocitrina están presentes en muy pocos alimentos, pero adquieren relevancia por encontrarse en concentraciones muy significativas en los frutos cítricos y los alimentos derivados, lo que supone una ingesta diaria considerable de estos metabolitos (Tomás Barberán y Clifford, 2000). La ingesta diaria de flavonoles (principalmente quercetina) se ha estimado entre 6 y 60 mg/día dependiendo de los países (Hollman y Arts, 2000).

La quercetina ha sido el flavonol que ha despertado un mayor interés en relación con su actividad biológica, pues es el que está más ampliamente distribuido en alimentos de origen vegetal (USDA database. http://www. nal.usda.gov/fnic/foodcomp), se encuentra disponible comercialmente para ser estudiado en profundidad, y muestra además el interés de que se le hubieran atribuido propiedades mutagénicas sobre bacterias en experimentos *in vitro* (Yu *et al.*, 1986).

La actividad biológica de la quercetina se ha asociado a su actividad antioxidante debido a que muestra propiedades neutralizadoras de los radicales libres *in vitro*, en algunas condiciones superiores a las que muestran las vitaminas antioxidantes. Sin embargo, la evidencia sobre efectos antioxidantes o neutralizadores de radicales libres *in vivo* es muy escasa, y probablemente se deba a la escasa biodisponibilidad de estos metabolitos.

Los estudios llevados a cabo sobre la biodisponibilidad y metabolismo de estos compuestos indican que los flavonoles son escasamente absorbidos en el intestino delgado, habiéndose detectado absorción de estos compuestos como aglicona y como determinados monoglucósidos, como es el caso de los metabolitos presentes en la cebolla (Hollman *et al.*, 1999). En la mayoría de los casos, los flavonoles se encuentran presentes en los alimentos en forma de combinaciones más complejas con azúcares y ácidos orgánicos alifáticos y aromáticos, lo que hace que se disminuya sustancialmente su absorción en el intestino delgado, produciéndose el tránsito hasta el intestino grueso donde la flora del colon metaboliza los flavonoles presentes naturalmente en el alimento para dar lugar a compuestos más sencillos, fundamentalmente derivados del ácido fenil-acético y fenil-propiónico (Selma *et al.*, 2009). Éstos son entonces parcialmente absorbidos, y metabolizados en la pared intestinal o en el hígado u otros tejidos para dar lugar a de-

rivados metilados, glucuronidados o sulfatados, que son los metabolitos que se encuentran principalmente en circulación plasmática, y que son excretados en esta forma en la orina (Manach *et al.*, 2004). Queda por conocer si se pueden producir *in vivo* desconjugaciones (pérdida de los restos glucurónidos o sulfatos) en determinados tejidos para dar lugar a los metabolitos liposolubles sin conjugar lo que permitiría la interacción de estas moléculas con distintos procesos celulares y ejercer algunas de las actividades biológicas puestas de manifiesto *in vitro* en los correspondientes tejidos diana.

Flavan-3-oles (proantocianidinas)

Se pueden encontrar en los alimentos en forma de monómeros (la forma que es más conocida), pero también se encuentran en diferentes grados de polimerización desde dímeros hasta decámeros (oligómeros) e incluso moléculas más grandes que se clasifican como polímeros (figura 2). Avances recientes en los métodos de análisis y la disposición de equipos de HPLC acoplados a UV y MS han permitido poner de manifiesto aquellos alimentos que son especialmente relevantes por el contenido en este tipo de compuestos (base de datos USDA: http://www.nal.usda.gov/fnic/foodcomp). Este es el caso de la fresa, que los avances en la analítica de proantocianidinas han permitido demostrar que estos flavonoides son los principales polifenoles de este fruto (Buendía *et al.*, 2010).

Estas sustancias son responsables de la astringencia de determinados alimentos y se encuentran en cantidades relevantes en el té, el vino, la uva y el chocolate. También se encuentran presentes en cantidades variables en diferentes frutas y frutos secos. Estos compuestos han sido objeto de numerosas investigaciones, en muchas ocasiones promovidas y financiadas por las empresas que producen y comercializan alimentos como el chocolate y el té.

La actividad de estos compuestos se ha relacionado con su capacidad para interaccionar con proteínas, para complejar metales y su capacidad antioxidante (Santos-Buelga y Scalbert, 2000).

Algunos de los efectos de las proantocianidinas en la fisiología humana, tanto beneficiosos como perjudiciales, podrían ser explicados por esta capacidad de interaccionar con las proteínas (enzimas, toxinas, hormonas, etc.). Se conoce desde hace tiempo que los animales monogástricos alimentados con dietas ricas en taninos pueden sufrir una reducción considerable del incremento de peso. Tal efecto ha sido atribuido a una interacción directa con las enzimas digestivas o con las proteínas de la dieta en el aparato digestivo. Sin embargo, estudios con proteínas de la dieta marcadas radiactivamente han puesto de manifiesto que los taninos no disminuyen la digestibilidad de estas proteínas, sino que más bien producen un incremento de la secreción de proteínas endógenas, como es el caso de las proteínas salivares (Santos-Buelga y Scalbert, 2000).

Las proantocianidinas tienen también la propiedad de complejar algunos metales precipitándolos y disminuyendo su absorción. Este efecto está bien documen-

tado en el caso del Fe (III), del Al (III) y del Cu (II), y depende del tipo de alimento ingerido y de otros componentes de la comida. Por ejemplo, la ingestión de proantocianidinas junto con ácido ascórbico, hace que el Fe (III) se transforme en Fe (II) que tiene mucha menos capacidad de combinarse con los polifenoles, por lo que no se observan efectos en su absorción. En relación con la salud humana sería recomendable que los grupos de población más susceptibles de padecer una deficiencia de hierro (niños, mujeres embarazadas) evitaran el consumo excesivo de bebidas ricas en proantocianidinas, o bien evitar su consumo durante las comidas.

Tanto las proantocianidinas monoméricas como las oligoméricas y poliméricas tienen una gran capacidad de neutralizar diferentes tipos de radicales libres *in vitro.* No conocemos la influencia que puede tener el grado de polimerización de estas moléculas en su actividad biológica. Sin embargo, su papel antioxidante *in vivo* es poco conocido aunque sí que parece ser que los monómeros se absorben bien y en estudios *in vitro* protegen el LDL de la oxidación inducida por metales y otros iniciadores del proceso oxidativo. Sin embargo, la mayoría de los oligómeros y polímeros no son absorbidos, siendo metabolizados por la flora bacteriana del colon para dar lugar a metabolitos de bajo peso molecular con una actividad antioxidante mucho menor, y en algunos casos inexistente.

La biodisponibilidad de los monómeros es relativamente buena por tratarse de agliconas, mientras que la de los dímeros es todavía objeto de controversia (Manach *et al.*, 2004). Los compuestos oligoméricos (de trímeros en adelante) no se absorben como tales, son degradados por la flora del colon para dar lugar a derivados de fenoles más simples, que pueden ser entonces absorbidos. Los monómeros que son absorbidos en el intestino delgado son metabolizados para dar lugar a derivados metilados (mediante la enzima COMT) o combinaciones con glucurónico o sulfato, lo que incrementa su solubilidad en agua y su excreción en orina.

Isoflavonas

Este tipo de compuestos, que se puede englobar dentro de los conocidos como fitoestrógenos, se cree que pueden proporcionar terapias alternativas para un amplio rango de enfermedades o situaciones vitales relacionadas con las hormonas, entre las que se encuentran el cáncer, los síntomas de la menopausia, enfermedades cardiovasculares y osteoporosis. La evidencia epidemiológica reciente y los datos experimentales de estudios con animales sugieren determinados efectos beneficiosos de las isoflavonas para la salud humana (Setchell and Cassidy, 1999), pero la evidencia clínica que apoya estas actividades es todavía muy escasa y es necesario llevar a cabo estudios clínicos apropiados a gran escala para confirmar estas expectativas.

Las isoflavonas se encuentran casi exclusivamente en las legumbres. La soja es la fuente más abundante de estos compuestos, y todos los alimentos derivados de la misma podrían proporcionar a priori una fuente dietética considerable de estos constituyentes bioactivos. Estos metabolitos se encuentran principalmente como glicósidos relativamente hi-

drosolubles, y los diferentes alimentos relacionados con la soja contienen entre 0,1 y 3 mg/g. El germen de soja es el producto con un mayor contenido, que en ocasiones supera los 20 mg/g (Cassidy *et al.*, 2000). En la dieta occidental los principales productos derivados de la soja de utilización en alimentos son el aceite y la lecitina de soja, pero estos productos carecen prácticamente de isoflavonas, pues estos metabolitos se combinan con la fracción proteica durante los procesos de elaboración.

Actualmente se encuentran en el mercado un gran número de alimentos que contienen isoflavonas de soja como ingredientes, y que en algunos casos se pueden considerar alimentos funcionales, pues exhiben alegaciones sobre la salud, especialmente a nivel de beneficios sobre el sistema cardiovascular y sobre la osteoporosis.

Las isoflavonas son estructuralmente muy similares a los estrógenos de los mamíferos, y esta similitud es incluso mayor cuando los comparamos con los metabolitos bacterianos de las isoflavonas, como es el caso del equol. Sobre la base de su estructura, no es extraño que las isoflavonas se unan a los receptores estrogénicos; sin embargo, sus acciones se parecen más a las de agonistas o antagonistas parciales de los estrógenos, un concepto que todavía es difícil de comprender pero que continúa fascinando a los bioquímicos y endocrinólogos. Para complicar más este asunto, los estrógenos pueden tener efectos no convencionales diferentes de sus clásicas acciones de interacción con los genes, como pueden ser efectos en las membranas plasmáticas y en las rutas de señalización celular. Lo que esto implica, desde una perspectiva clínica, es que a ciertas concentraciones, que dependen de muchos factores, como son el número de receptores, su ocupación y la concentración del estrógeno competidor, en lugar de actuar como moléculas con actividad estrogénica actúan como antagonistas para inhibir esta acción. Estos efectos pueden ser además específicos del tejido.

La existencia de al menos dos tipos de receptores estrogénicos complica aún más la comprensión del mecanismo de acción de las isoflavonas. Cada receptor tiene funciones diferentes en la regulación génica, y se encuentran distribuidos de diferente forma dependiendo del tejido, y esto podría explicar la acción selectiva de los estrógenos dependiendo del órgano que consideremos. La afinidad de las isoflavonas y otros xenoestrógenos parece ser mayor para los receptores β recientemente descubiertos que para los clásicos α, lo que sugiere que este nuevo receptor y otros todavía por descubrir pueden ser muy importantes en la acción no-esteroide de los estrógenos.

La forma química en que se encuentran las isoflavonas es de gran relevancia ya que puede afectar a su actividad biológica, su biodisponibilidad y, por tanto, a sus efectos fisiológicos. Ya se ha demostrado la importancia de las transformaciones que produce la flora intestinal en las isoflavonas (Setchell *et al.*, 1984). Tras su ingesta, las isoflavonas de la soja son hidrolizadas por las glucosidasas intestinales, que liberan las agliconas daidzeína, genisteína y glyciteína. Estas pueden ser absorbidas o posteriormente

metabolizadas para dar numerosos metabolitos, como es el caso del equol. La extensión en que se produce este metabolismo bacteriano es muy variable dependiendo de los individuos y está influida por otros constituyentes de la dieta. Por ejemplo, un medio rico en carbohidratos que favorece la fermentación intestinal conduce a una biotransformación más extensa de los fitoestrógenos, llevando a una gran producción de equol, un metabolito de la daidzeína (Cassidy, 1991). Esta ruta metabólica puede ser clínicamente relevante para la eficacia de las isoflavonas de la soja, y de los alimentos funcionales elaborados con isoflavonas de soja, pues la potencia estrogénica del equol es un orden de magnitud superior a la de su precursor, la daidzeína. La importancia de la microflora en el metabolismo de los fitoestrógenos se evidencia en estudios en los que la administración de antibióticos a voluntarios bloqueó la producción de estos metabolitos.

En relación con la biodisponibilidad se sabe que se pueden alcanzar concentraciones plasmáticas de entre 50 y 800 ng/ml de daidzeína, genisteína y equol, tras el suministro de cantidades realistas de alimentos a base de soja que proporcionan unos 50 mg/día de isoflavonas totales.

Se requiere investigación adicional para establecer la farmacocinética de las isoflavonas de la soja, y se desconoce la dosis óptima de estas sustancias para alcanzar efectos clínicos. Sin embargo, sí que se conoce que en mujeres pre-menopáusicas 50 mg/día de agliconas de isoflavonas son suficientes para producir efectos significativos (Cassidy *et al.*, 1994).

Estilbenos (resveratrol)

Los estilbenos son moléculas ampliamente distribuidas en plantas superiores. Sin embargo, las fuentes potenciales de estilbenos en nuestra dieta quedan esencialmente restringidas a la uva, vino tinto, cacahuetes y algunas bayas (grosella negra, arándanos, etc.). Los estilbenos más representativos son el resveratrol y su glucósido piceido, el piceatanol, así como dímeros y trímeros de resveratrol que dan lugar a las viniferinas. De todos, es el resveratrol (figura 1), con diferencia, el que más ha atraído la atención, fundamentalmente por sus potenciales actividades promotoras de la salud.

El resveratrol es una fitoalexina, es decir, es un metabolito cuya concentración en la planta es normalmente muy baja (casi indetectable), pero que la planta sintetiza expresamente para hacer frente a agresiones externas o situaciones de estrés, como puede ser el ataque de patógenos. El contenido de resveratrol en la uva es apenas detectable, excepto ante situaciones puntuales, como puede ser el ataque del hongo *Botrytis* o cuando es irradiada con luz ultravioleta (Cantos *et al.*, 2001, 2002), donde puede aumentar hasta 2.000 veces respecto a su contenido inicial. Con el tratamiento mediante luz UVC se ha abierto la posibilidad de comercializar "uvas funcionales" debido al aumento considerable del contenido de resveratrol en estas uvas (en torno a 15 mg/kg uva), así como productos con alto contenido en resveratrol (nutracéuticos) que pudieran derivarse de éstas. En el caso del vino, los niveles de resveratrol van a depender de la variedad de uva, de las condiciones

climáticas, así como de los procedimientos enológicos empleados (tiempo y tipo de maceración, etc.), sin olvidar que, según la metodología analítica empleada, los niveles también pueden ser sub o sobreestimados sustancialmente. Se han descrito concentraciones de resveratrol de 0,3 a 8 mg/l en vino tinto, de 1,3 a 3 mg/l en vino rosado y de 0,1 a 1,2 mg/l en vino blanco (Lamuela-Raventós *et al.*, 1995). El contenido de resveratrol en cacahuetes es muy bajo, en el rango de 1 a 4 μg/g y el descrito en distintas bayas es realmente simbólico, en el orden de ng/g.

Hoy en día, existen numerosos preparados "nutracéuticos" fundamentalmente obtenidos a partir de subproductos de la uva (en la producción de zumo o vino), que alegan contener gran cantidad de resveratrol. Sin embargo, en multitud de casos, el contenido dista de ser el expuesto en las etiquetas. Esto no es nada sorprendente partiendo del hecho de que la uva contiene niveles muy bajos de esta molécula, y que, por tanto, sus correspondientes subproductos tampoco son ricos en este compuesto.

A pesar de que, debido a su escaso aporte en la dieta, se continúa debatiendo acerca de la potencial importancia del resveratrol en la salud, lo cierto es que en los últimos 10 años se han publicado más de dos millares de artículos científicos acerca de esta molécula. Para el resveratrol se han descrito diversas actividades promotoras de la salud (Jang y Pezzuto, 1997; Sinha *et al.*, 2002) incluyendo actividad antioxidante, anticancerígena, cardioprotectora, neuroprotectora, antiinflamatoria, antibacteriana, antivírica, sin olvidar su actividad estrogénica/antiestrogénica en función de la concentración usada en los ensayos (Larrosa *et al.*, 2009). Todas estas actividades se han observado en diferentes modelos, *in vitro*, celulares y animales. Es de destacar la nula toxicidad de esta molécula en experimentos llevados a cabo en ratas, durante cierto tiempo y con dosis miles de veces superiores a la ingesta normal de una persona (Juan *et al.*, 2002).

Hace unos años se apuntaba que la ingesta de dos vasos de vino de alto contenido en resveratrol podía aumentar los correspondientes niveles en plasma hasta concentraciones compatibles con los efectos observados en multitud de ensayos (Bertelli *et al.*, 1998). Actualmente se plantea un enigma en torno a la biodisponibilidad y la actividad biológica del resveratrol (Gescher y Steward, 2003): se ha descrito actividad biológica, *in vivo* (anticancerígena) en ratas con dosis muy bajas (10 ppm) de resveratrol administradas vía oral (Banerjee *et al.*, 2002); en el mismo estudio, *in vitro*, sin embargo, se necesitan concentraciones de resveratrol mucho más elevadas (que no se alcanzan en tejidos diana) para ejercer el mismo efecto; por último, se ha descrito que el resveratrol se absorbe muy bien (en roedores y humanos, independientemente del vehículo usado en la administración: agua, zumo, vino, etc.), pero que su nivel en plasma, como tal, es muy bajo, lo que se debe a su rápida conjugación con grupos sulfatos y/o glucurónidos (que es el procedimiento normal que sigue el organismo para "neutralizar" y facilitar la eliminación de moléculas "extrañas"), así como

a la acción de la flora intestinal que transforma al resveratrol ingerido en otros derivados (Asensi *et al.*, 2001; Waller *et al.*, 2004). Por tanto, la biodisponibilidad del resveratrol, de acuerdo a los estudios más recientes, es muy baja, es decir, el resveratrol como tal, circulante en sangre, y que potencialmente puede alcanzar los tejidos, raramente puede justificar el efecto beneficioso que se le pretende achacar. Así pues, se han depositado muchas esperanzas en el resveratrol como molécula de extraordinaria versatilidad, capaz de interferir en multitud de procesos implicados en el desarrollo de numerosas patologías. Sin embargo, la relación entre dosis consumida y efecto biológico constituye aún un reto que hay que investigar.

Hidroxitirosol

El hidroxitirosol es un compuesto fenólico simple, representativo de la oliva y sus derivados, especialmente del aceite virgen extra. Su relevancia en la dieta ha sido significativa a lo largo de la historia en países de la cuenca mediterránea que han consumido aceite de oliva como principal fuente de grasa y, por tanto, seguidores de la llamada "dieta mediterránea". Los beneficios del aceite de oliva en la prevención de enfermedades cardiovasculares han sido contrastados en numerosos estudios, siendo achacable este beneficio tanto al perfil lipídico de este aceite como a la presencia de una fracción "antioxidante", conformada por la vitamina E y sobre todo por varios compuestos fenólicos entre los que destaca, por su cantidad y actividad biológica, el hidroxitirosol (Marrugat *et al.*, 2004). Su concentración en el aceite de oliva puede ser muy variable, dependiendo de la variedad de oliva, condiciones climáticas y muy especialmente de que esté o no refinado, se pueden encontrar valores de 40 mg/l, 150 mg/l, etc. para el virgen extra y muy bajos, 0,5 mg/l (o indetectables) en el refinado. En el mercado existen numerosos preparados nutracéuticos (a partir de extractos de hoja de olivo) que pueden contener cantidades significativas de hidroxitirosol junto con otros compuestos fenólicos (tirosol, oleuropeína, ácido vaníllico, etc.). No se encuentra disponible comercialmente el compuesto puro, si bien existen distintos enfoques tecnológicos para su obtención (Espín *et al.*, 2001; Fernández-Bolaños *et al.*, 2002) y posterior uso en la "funcionalización" de alimentos (Larrosa *et al.*, 2003b).

El hidroxitirosol se absorbe de manera dosis-dependiente y alcanza picos máximos en plasma en sólo 32 minutos tras su ingesta (como parte de aceite de oliva virgen extra) (Miro-Casas *et al.*, 2003). Hay que tener en cuenta, que en el caso del hidroxitirosol se ha constatado la distinta absorción en función del vehículo o matriz usada en la administración de la molécula. De hecho, cuando se ha administrado como parte de aceite de oliva virgen, se absorbe más que cuando se añade al aceite refinado y bastante más que si se administra en un yogur, donde la absorción disminuye sustancialmente (Visioli *et al.*, 2003). En cualquier caso, el hidroxitirosol es extensivamente metabolizado puesto que sólo el 5% aproximadamente es excretado en orina como hidroxitirosol. Al igual que en el caso del resveratrol, la biodisponibilidad del hi-

droxitirosol no justifica la actividad biológica observada para esta molécula (Vissers *et al.*, 2004). Por tanto, nuevamente, se repite una laguna existente en la correcta determinación de estos compuestos (posiblemente extensible a otros) en fluidos biológicos y potenciales tejidos diana.

La principal actividad biológica atribuida al hidroxitirosol (entre otras) es su capacidad para captar radicales libres (antioxidante). El hidroxitirosol ha atraído especialmente la atención por su capacidad para inhibir la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad (LDL), las cuales, en su estado oxidado, contribuyen críticamente al desarrollo de arteriosclerosis y sus posteriores consecuencias. Esto se había demostrado fundamentalmente en experimentos *in vitro*. Posteriormente, se verificó en ratas alimentadas con distintas dosis de hidroxitirosol el aumento de la capacidad antioxidante del plasma, proporcional al hidroxitirosol consumido (Visioli *et al.*, 2001). Hoy día se sabe que la fracción fenólica del aceite de oliva virgen, especialmente el hidroxitirosol, en ensayos clínicos con voluntarios, y de manera dosis-dependiente, disminuye la presencia de partículas LDL oxidadas, hace más resistentes a la oxidación al resto de LDL, aumenta el contenido de HDL (el aumento de lipoproteína de alta densidad disminuye el riesgo cardiovascular), aumenta la capacidad antioxidante del plasma de los voluntarios y disminuye varios marcadores de riesgo cardiovascular tales como el tromboxano A2 y los isoprostanos, que son marcadores fiables de estrés oxidativo (Marrugat *et al.*, 2004; Visioli *et al.*, 2004). Por tanto, el consumo de alimentos que contienen hidroxitirosol, o los que se pudieran formular con éstos (alimentos funcionales con hidroxitirosol), o los nutracéuticos que contienen cantidades significativas de éste, son firmes candidatos a poder demostrar con bases científicas posibles alegaciones sobre la salud referentes a su papel protector frente a enfermedades cardiovasculares.

Ácido elágico y elagitaninos

Los elagitaninos son moléculas de alto peso molecular, que pueden ser solubles o insolubles en agua dependiendo de sus estructuras, y que tras tratamientos enzimáticos, térmicos, básicos, ácidos, etc., se pueden hidrolizar (por lo que también son llamados "taninos hidrolizables"), dando lugar, tras un reordenamiento químico, al ácido elágico libre (figura 3). La cuantificación del contenido de elagitaninos en alimentos es muy complicada (salvo en algunos casos

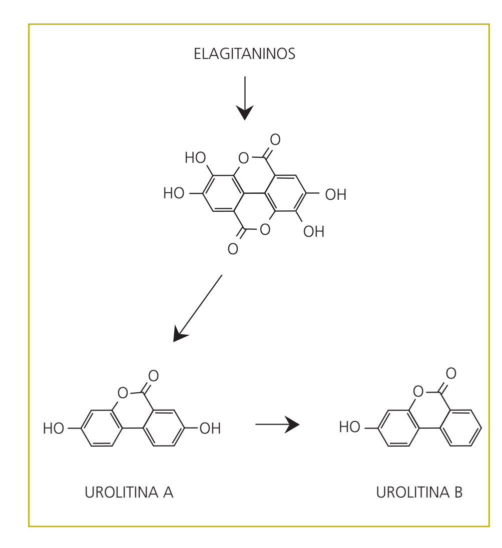


Figura 3. Transformaciones metabólicas de los elagitaninos en el aparato digestivo.

como en la granada) por lo que suelen ser caracterizados en alimentos sometiéndolos a hidrólisis y cuantificando el ácido elágico libre resultante. Los elagitaninos y derivados del ácido elágico están ampliamente distribuidos en el reino vegetal, si bien las principales fuentes de la dieta son las fresas, frambuesas, zarzamora, granada (y los correspondientes derivados, como zumos, mermeladas, etc.), las nueces y, de manera menos significativa, también pueden encontrarse en vinos envejecidos en barrica de roble (vinos crianza o reserva). El contenido de elagitaninos (cuantificado como ácido elágico libre, AE) puede variar en función de la variedad en cada fruta, del método analítico empleado. Se pueden encontrar valores de 20 a 80 mg de AE/100 g de fresas, según variedades; hasta 200 mg AE/100 g en frambuesa, 16 mg AE/10 g en nuez, 2 g/l elagitaninos en zumo de granada y 18 mg AE/l en vino reserva. El efecto del procesado es de especial relevancia en los elagitaninos, pues se potencia la ruptura de los polímeros en monómeros potencialmente más biodisponibles y se incrementa la extracción de elagitaninos de la matriz en el alimento elaborado. Por ejemplo, el contenido de ácido elágico libre es mayor en las mermeladas de fresa y frambuesa que en la fruta fresca (Zafrilla *et al.*, 2001). En el caso de la granada, cuando se elabora el zumo por prensado directo del fruto, los elagitaninos (principalmente la punicalagina) pasan al zumo, enriqueciéndolo extraordinariamente en estos polifenoles (Gil *et al.*, 2000).

Los elagitaninos han sido reconocidos tradicionalmente como “antinutrientes” que podían provocar algunas patologías en el ganado que se alimenta de plantas con gran cantidad de derivados del elágico. Sin embargo, existe controversia en este aspecto y diversos estudios recientes avalan la ausencia de toxicidad de estas moléculas y, por tanto, apoyando su uso como nutracéuticos o como potenciales ingredientes en el diseño de alimentos funcionales (Cerdá *et al.*, 2003a).

El consumo de alimentos ricos en elagitaninos ha venido asociado a propiedades beneficiosas para la salud, como por ejemplo, en el caso de las plantas medicinales chinas, el consumo de zumo de granada en Japón, las frutas del bosque y la gran cantidad de derivados comerciales preparados bien a partir de éstos, o bien que contienen ácido elágico (nutracéuticos con alta concentración de elagitaninos o ácido elágico a partir de extractos de estas frutas).

Dentro de las actividades promotoras de la salud asociadas a los elagitaninos y al ácido elágico, destacan su actividad anticancerígena (Castonguay *et al.*, 1997) y la prevención de enfermedades cardiovasculares (Aviram *et al.*, 2000; Kaplan *et al.*, 2001). En el caso de la granada, sus zumos concentrados se comercializan en Japón debido a sus propiedades estrogénicas en la prevención de trastornos de la menopausia, y su potencial en la prevención del cáncer de mama (Kim *et al.*, 2002). También sus extractos se comercializan con éxito en Estados Unidos e Israel debido especialmente a sus supuestas propiedades beneficiosas en la prevención de enfermedades cardiovasculares. Se ha descrito que el suministro de zumo de granada

a ratones que desarrollan espontáneamente arteriosclerosis reduce la acumulación celular del colesterol, la peroxidación lipídica en los macrófagos y el desarrollo de la arteriosclerosis (Aviram *et al.*, 2000). Además, el zumo de granada también inhibe la actividad de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) y reduce la presión arterial (Aviram y Dornfeld, 2001). Hay que destacar que los efectos beneficiosos de los alimentos o derivados con alto contenido en elagitaninos y ácido elágico se vienen asociando fundamentalmente a la altísima actividad antioxidante del ácido elágico y muy especialmente de los elagitaninos. También existen disponibles en el mercado innumerables suplementos nutracéuticos usando en su formulación extractos de frambuesa, fresa, etc., donde se apoyan en estudios de actividad antioxidante *in vitro* para usarlos como poderosas armas de *marketing* para incrementar las ventas.

La potencial actividad anticancerígena del ácido elágico y los elagitaninos merece ser resaltada. La mayoría de los estudios que avalan este efecto han sido realizados *in vitro*, en cultivos celulares, pero también algunos en ratones y ratas con ácido elágico puro (Dorai y Aggarwal, 2004; Maciel *et al.*, 2004). Sin embargo, los estudios más fiables y completos, que demuestran una sustancial inhibición en la progresión de tumores del tracto gastrointestinal en ratas cuando se les alimentaba con fresas y frambuesas (Harris *et al.*, 2001; Kresty *et al.*, 2001), no han podido establecer (aunque sí sugerir) la implicación de estos polifenoles como principales agentes anticancerígenos.

Sin embargo, a pesar de las presuntas propiedades beneficiosas atribuidas, hay que destacar que la caracterización de elagitaninos en alimentos (o suplementos), su aportación a la dieta, absorción, metabolismo y efecto detallado en humanos no han sido completamente elucidados, siendo ahora cuando se han empezado a publicar resultados en este sentido (Cerdá *et al.*, 2003b, 2004a, b).

Constituyen un serio toque de atención en este último aspecto los estudios recientemente publicados en rata y humanos (Cerdá *et al.*, 2003b, 2004a, b) donde se demuestra que la altísima actividad antioxidante *(in vitro)* asociada a los polifenoles del zumo de granada (fundamentalmente elagitaninos y ácido elágico) virtualmente desaparece *in vivo* como consecuencia del metabolismo de la flora intestinal. Dicho de otro modo, la evaluación de la actividad antioxidante *in vitro*, de polifenoles en general y de elagitaninos en particular, de alimentos ha de ser tomada con mucha precaución. En la literatura científica existe una ingente cantidad de publicaciones acerca de la actividad antioxidante *in vitro* de alimentos, que ahora quedan en gran medida en entredicho; lo cual está siendo avalado cada vez más por las sucesivas investigaciones que se vienen produciendo a escala mundial. Muchos de los constituyentes de alimentos que muestran actividad antioxidante no se absorben como tales sino que son transformados (metabolizados) por la flora del colon para producir metabolitos con escasa o nula actividad antioxidante. En realidad, estos metabolitos son los que se absorben, pasan a la circulación y que pueden mostrar efec-

tos biológicos interesantes, pero no relacionados con la actividad antioxidante. Por tanto, la microflora del colon tiene un papel muy relevante en la actividad de los polifenoles de los alimentos, pues dependiendo de los individuos (de su flora específica) pueden metabolizar los polifenoles (elagitaninos en este caso) en mayor o menor medida afectando a los niveles plasmáticos e intestinales de los metabolitos y, por tanto, influyendo directamente sobre su actividad biológica. Es decir, esta flora es crítica para que un individuo "produzca" más o menos metabolitos biodisponibles, y por tanto, se puede postular que dependiendo de la flora intestinal de cada cual, un mismo alimento rico en polifenoles puede tener efecto distinto en la salud. El papel de la flora en el metabolismo de polifenoles promotores de la salud ha sido también escasamente estudiado.

En el caso concreto de alimentos ricos en elagitaninos (granada, fresa, frambuesa, nuez, vino envejecido en roble, bellota) se ha constatado por primera vez en la literatura científica que éstos son transformados por la flora intestinal en derivados de la dibenzopiranona, siendo el metabolito más representativo el llamado "urolitina-A" (figura 3) (Cerdá *et al.*, 2004b). Esto ha sido demostrado en ratas (granada), cerdos (en el caso de la bellota) y humanos (granada, fresa, frambuesa, nuez y vino reserva). Por tanto, la urolitina-A puede considerarse como un biomarcador de exposición (con potencial aplicación para el desarrollo de métodos analíticos que certifiquen el consumo de alimentos que contengan elagitaninos).

Los alimentos ricos en elagitaninos y ácido elágico, así como los suplementos nutracéuticos que contienen una alta concentración de estas moléculas o bien los potenciales alimentos funcionales que se pudieran diseñar usando como ingredientes estos compuestos, podrían ser fuentes de la dieta muy prometedoras en la lucha contra el cáncer. Los elagitaninos y el ácido elágico pueden tener importante acción local al acumularse en gran cantidad en el colon y durante muchas horas, tiempo en el que pueden tener un papel crucial en la prevención o retraso de la progresión de tumores. Respecto a la potencial acción sistémica del consumo de alimentos ricos en elagitaninos y ácido elágico, parece razonable pensar que pueden deberse o bien a otros constituyentes de esos alimentos o los metabolitos de la flora intestinal que pasan a la circulación.

Relevancia del metabolismo y la biodisponibilidad de los polifenoles

No existe una ingesta diaria recomendada para este tipo de compuestos. La ausencia de buenas tablas de composición, y el hecho de que la ingesta de cualquier fenol individual será muy dependiente de los tipos de alimentos vegetales ingeridos, significa que no es posible proporcionar valores definitivos de ingesta en poblaciones humanas. Sin embargo, como una estimación grosso modo, la ingesta total de polifenoles generalmente se podría encontrar entre los 150 y los 1.000 mg por día. Estudios recientes, en los que se resalta la relevancia de polifenoles oligoméricos y poliméricos en alimentos vegetales, muchas veces no

fácilmente extraíbles y cuantificables, hacen pensar que la ingesta pueda ser incluso superior alcanzando varios gramos al día.

Como todos los constituyentes celulares, los fenoles se encuentran almacenados en diferentes compartimentos celulares en las plantas, y necesitan ser mecánicamente liberados para ser posteriormente absorbidos. Algunos fenoles pueden reaccionar irreversiblemente con proteínas y con otros fenoles. Cuando los tejidos originales son masticados o procesados, los fenoles originales pueden sufrir oxidación ya sea directamente o mediante el concurso de enzimas (polifenol oxidasas). Los eventos previos a la absorción pueden ser muy relevantes, ya que determinarán los tipos de compuestos que estarán expuestos a la absorción en el intestino delgado y en el grueso. Los dos principales fluidos biológicos que afectan a los polifenoles antes de alcanzar el intestino delgado son la saliva y los jugos gástricos. Estos fluidos no ejercen ningún efecto sobre los glicósidos de flavonoides ni sobre los derivados de ácidos hidroxicinámicos. Sin embargo, sí que se ha descrito que pudieran tener algún efecto sobre la transformación de las formas poliméricas de flavan-3-oles (proantocianidinas), pues se ha demostrado su transformación *in vitro* en monómeros y dímeros que sí que podrían ser absorbibles y afectar considerablemente a la biodisponibilidad (Manach *et al.*, 2004). Sin embargo, estas afirmaciones necesitan confirmación *in vivo,* pues pueden verse muy afectados por otros constituyentes de la dieta que afectarían a las condiciones de pH del jugo gástrico.

Los glicósidos de flavonoide se pueden absorber en el intestino delgado o intestino grueso dependiendo de la naturaleza de los azúcares ligados al flavonoide. Así los β-glucósidos de la quercetina, que se encuentran presentes en la cebolla, pueden ser absorbidos en el intestino delgado, mientras que los rutinósidos de las manzanas, té verde y muchos otros alimentos no se absorben en el intestino delgado y alcanzan el intestino grueso, donde pueden absorberse en una menor proporción tras ser liberadas las agliconas y en la mayor parte de los casos son degradados por la flora del colon (Stahl *et al.*, 2002).

El conocimiento sobre el efecto de la matriz del alimento en la absorción de polifenoles es muy limitado. La interacción de los polifenoles con las proteínas es algo esperable y que a priori podría afectar su absorción. Sin embargo, se ha demostrado en humanos que la adición de leche al té negro no afecta a la absorción de flavonoles y flavan-3-oles (Hollman *et al.*, 2001), aunque sí que parece que afecta a los flavan-3-oles del chocolate (Serafini *et al.*, 2003).

Los principales factores que afectan al nivel de absorción de los fenoles son los siguientes:

- Su incorporación y conjugación en células del intestino delgado.
- El potencial para ser metabolizado por las bacterias del aparato digestivo y la posterior absorción de los metabolitos producidos.
- La excreción biliar tras transformación hepática y/o conjugación.

La absorción en el intestino delgado está influida por factores fisicoquímicos tales como el tamaño molecular, lipofilicidad, solubilidad, pKa, y factores biológicos como el tiempo de tránsito gástrico e intestinal, el pH del lumen, la permeabilidad de las membranas y la excreción biliar tras una primera transformación metabólica. Estudios recientes han demostrado que una de-glicosilación en la membrana de las microvellosidades intestinales puede facilitar la absorción de determinados glucósidos (Day *et al.*, 2000).

Conclusiones

Los alimentos de origen vegetal proporcionan polifenoles con diferentes propiedades biológicas, siendo la actividad antioxidante la que ha recibido más atención en los últimos años. Sus estructuras químicas son muy variadas y cuando se ingieren como parte de la dieta se ha propuesto que pudieran tener un papel relevante en la disminución del riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares, cáncer y enfermedades neurodegenerativas, como se desprende de estudios epidemiológicos y experimentaciones *in vitro* y preclínicas. Sin embargo, son relativamente escasos los estudios clínicos que apoyen esta actividad. Estas sustancias pueden ser empleadas como ingredientes en la elaboración de alimentos funcionales para dar lugar a alimentos similares a los productos lácteos con isoflavonas de la soja y las margarinas con fitosteroles que ya se encuentran en el mercado. Por otra parte, los principios activos presentes en los alimentos son transformados en el organismo en metabolitos que en muchos casos poco tienen que ver con el compuesto de partida (Selma *et al.,* 2009), sobre todo en aquellos procesos de metabolismo bacteriano que se llevan a cabo en el colon. Esta transformación metabólica afecta a la mayoría de los compuestos potencialmente bioactivos de los alimentos que no son absorbidos en el intestino delgado y que llegan al intestino grueso donde son degradados por la flora colónica, y sus metabolitos son entonces absorbidos a ese nivel. Es por tanto esencial estudiar la actividad biológica de estos metabolitos que, como en el caso del equol o de los metabolitos de los lignanos, son los constituyentes bioactivos que alcanzan concentraciones fisiológicamente relevantes en los tejidos en los que deben ejercer su acción. Es igualmente importante estudiar las interacciones entre constituyentes de los alimentos durante los procesos de elaboración y durante su tránsito por el tracto gastrointestinal, y es necesario identificar las diferencias cuali y cuantitativas en estos constituyentes antioxidantes en diferentes variedades vegetales, el efecto del procesado y la elaboración de los alimentos funcionales y la incidencia que diferentes factores pueden tener en la biodisponibilidad y bioactividad de estos constituyentes. Es por tanto preciso demostrar la actividad biológica para cada alimento específico, con unos estudios clínicos que deben reunir unos mínimos para ser aceptados científicamente, a la par que evaluar los posibles riesgos para la salud que podrían suponer los nuevos alimentos funcionales diseñados, de forma que podamos eva-

luar el balance riesgo-beneficio que supone su consumo para la población.

Bibliografía recomendada

Asensi M, Medina I, Ortega A, Carretero J, Bano MC, Obrador E, Estrella JM. Inhibition of cancer growth by resveratrol is related to its low bioavailability. Free Radic Biol Med 2001; 74:227-32.

Aviram M, Dornfeld L, Rosenblat M, Volkova N, Kaplan M, Coleman R, Hayek T, Presser D, Fuhrman B. Pomegranate juice consumption reduces oxidative stress, atherogenic modifications to LDL, and platelet aggregation: studies in humans and in atherosclerotic apolipoprotein E-deficient mice. Am J Clin Nutr 2000; 71:1.062-76.

Aviram M, Dornfeld L. Pomegranate juice consumption inhibits serum angiotensin converting enzyme activity and reduces systolic blood pressure. Atherosclerosis 2001; 158:195-8.

Banerjee S, Bueso-Ramos C, Aggarwal BB. Suppression of 7,12-dimethylbenz(a)anthracene-induced mammary carcinogenesis in rats by resveratrol: role of nuclear factor-kappaB, cyclooxygenase 2, and matrix metalloprotease 9. Cancer Res 2002; 62:4.945-54.

Bertelli A, Bertelli AA, Gozzini A, Giovannini L. Plasma and tissue resveratrol concentrations and pharmacological activity. Drug Exp Clin Res 1998; 24:133-8.

Bonnefoy M, Drai J, Kostka T. Antioxidants to slow aging, facts and perspectives. Presse Med 2002; 31:1.174-84.

Buendía B, Gil MI, Tudela JA, Gady AL, Medina JJ, Soria C, López JM, Tomás Barberán FA. HPLC-MS Analysis of proanthocyanidin oligomers and other phenolic in 15 strawberry cultivars. J Agric Food Chem 2010; 58 (en prensa).

Cantos E, Espín JC, Tomás Barberán FA. Postharvest induction modeling method using UV irradiation pulses for obtaining resveratrol-enriched table grapes: A new "functional" fruit. J Agric Food Chem 2001; 49: 5.052-8.

Cantos E, Espín JC, Tomás Barberán FA. Postharvest stilbene-enrichment of red and white table grape varieties using UV-C irradiation pulses. J Agric Food Chem 2002; 50:6.322-9.

Cassidy A. Plant oestrogens and their relation to hormonal status in women. Doctoral Thesis, Cambridge University, Cambridge, Inglaterra. 1991.

Cassidy A, Bingham S, Setchell KDR. Biological effects of isoflavones present in soy in premenopausal women: implications for the prevention of breast cancer. Am J Clin Nutr 1994; 60:333-40.

Cassidy A, Hanley B, Lamuela-Reventos RM. Isoflavones, lignans and stilbenes-origins, metabolism and potential importance to human health. J Sci Food Agric 2000; 80: 1.044-62.

Castonguay A, Gali HU, Perchellet EM, Gao XM, Boukharta M, Jalbert G, Okuda T, Yoshida T, Hatano T, Perchellet JP. Antitumorigenic and antipromoting activities of ellagic acid, ellagitannins and oligomeric anthocyanin and procyanidin. Int J Oncol 1997; 10:367-73.

Cerdá B, Cerón JJ, Espín JC, Tomás Barberán FA. The Repeated Oral Administration of High Doses of the Pomegranate Ellagitannin Punicalagin to Rats for 37 Days is not Toxic. J Agric Food Chem 2003a; 51:3.493-501.

Cerdá B, Llorach R, Cerón JJ, Espín JC, Tomás Barberán FA. Evaluation of the bioavailability and metabolism in the rat of punicalagin, an antioxidant polyphenol from pomegranate juice. Eur J Nutr 2003b; 42:18-28.

Cerdá B, Espín JC, Parra A, Martínez P, Tomás Barberán FA. The potent *in vitro* antioxidant ellagitannins from pomegranate juice are metabolized into bioavailable but poor antioxidant hydroxy-6H-dibenzopyran-6-one derivatives by the colonic microflora of healthy humans. Eur J Nutr 2004a; 43:205-20.

Cerdá B, Tomás Barberán F, Espín JC. Metabolism of chemopreventive and antioxidant

ellagitannins from strawberries, raspberries, walnuts and oak-aged wines in humans: Identification of biomarkers and individual variability. J Agric Food Chem 2004b (en prensa).

Day AJ, Canada FJ, Diaz JC, Kroon PA, Mclauchlan R, Faulds CB, Plumb GW, Morgan MR, Williamson G. Dietary flavonoid and isoflavone glycosides are hydrolysed by lactase site of lactase phlorizin hydrolase. FEBS Lett 2000; 468:166-70.

Dorai T, Aggarwal BB. Role of chemopreventive agents in cancer therapy. Cancer Lett 2004; 215:129-40.

Dragsted LO, Strube M, Larsen JC. Cancer-protective factors in fruits and vegetables: biochemical and biological background. Pharmacol Toxicol 1993; 72:116-35.

Espín JC, Soler-Rivas C, Cantos E, Tomás Barberán FA, Wichers HJ. Synthesis of the antioxidant hydroxytyrosol using tyrosinase as biocatalyst. J Agric Food Chem 2001; 49:1.187-93.

Fernández-Bolaños J, Rodríguez G, Rodríguez R, Heredia A, Guillén R, Jiménez A. Production in large quantities of highly purified hydroxytyrosol from liquid-solid waste of two-phase olive oil processing or "Alperujo". J Agric Food Chem 2002; 50:6.804-11.

Gescher AJ, Steward WP. Relationship between mechanisms, bioavailability, and preclinical chemopreventive efficacy of resveratrol: a conundrum. Cancer Epidem Biomarker Prev 2003; 12: 953-7.

Gil MI, Tomás Barberán FA, Hess-Pierce B, Holcroft DM, Kader AA. Antioxidant activity of pomegranate juice and its relationship with phenolic composition and processing. J Agric Food Chem 2000; 48: 4.581-9.

Harborne JB. The Flavonoids: Advances in Research Since 1984. Chapman and Hall, London. 1994.

Harris GK, Gupta AM, Nines RG, Kresty LA, Habib SG, Frankel W L, LaPerle K, Gallaher DD, Schwartz SJ, Stoner GD. Effects of lyophilized black raspberries on azoxymetane-induced colon cancer and 8-hydroxy-2’-deoxyguanosine levels in the Fischer 344 rat. Nutr Cancer 2001; 40:125-33.

Hollman PC, Bijsman MN, Van Gameren Y, Gnossen EP, De Vries JH, Katan MB. The sugar moiety is a major determinant of the absorption of dietary flavonoid glycosides in man. Free Rad Res 1999; 569-73.

Hollman PCH, Arts ICW. Flavonols, flavones and flavanols-nature, occurrence and dietary burden. J Sci Food Agric 2000; 80:1.081-93.

Hollman PC, Van het Hof KH, Tijburg LB, Katan MB. Addition of milk does not affect the absorption of flavonols from tea in man. Free Rad Res 2001; 32:297-300.

Jang M, Pezzuto JM. Cancer chemopreventive activity of resveratrol. Drugs Exp Clin Res 1997; 25:65-77.

Juan ME, Vinardell MP, Planas JM. The daily oral administration of high doses of trans-resveratrol to rats for 28 days is not harmful. J Nutr 2002; 132:257-60.

Kaplan M, Hayek T, Raz A, Coleman R, Dornfeld L, Vaya J, Aviram M. Pomegranate juice supplementation to atherosclerotic mice reduces macrophage lipid peroxidation, cellular cholesterol accumulation and development of atherosclerosis. J Nutr 2001; 131:2.082-9.

Kim ND, Mehta R, Yu W, et al. Chemopreventive and adjuvant therapeutic potential of pomegranate (Punica granatum) for human breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2002; 71:203-17.

Kresty LA, Morse MA, Morgan C, Carlton PS, Lu J, Gupta A, Blackwood M, Stoner GD. Chemoprevention of esophageal tumorigenesis by dietary administration of lyophilised black raspberries. Cancer Res 2001; 61:6.112-9.

Lamuela-Raventós RM, Romero-Pérez AI, Waterhouse AL, De la Torre-Boronat MC. Direct HPLC analysis of cis- and trans-resveratrol and piceid isomers in Spanish red Vitis vinifera wines. J Agric Food Chem 1995; 43:281-3.

Larrosa M, Tomás Barberán FA, Espín JC. Grape polyphenol resveratrol and the related

molecule 4-hydroxystilbene induce growth inhibition, apoptosis, S-phase arrest, and upregulation of cyclins A, E and B1 in human SK-Mel-28 melanoma cells, J Agric Food Chem 2003a; 51:4.576-84.

Larrosa M, Espín JC, Tomás Barberán FA. Antioxidant capacity of tomato juice functionalized with enzymatically synthesized hydroxytyrosol. J Sci Food Agric 2003b; 83:658-66.

Larrosa M, Tomás Barberán FA, Espín JC. The grape and wine polyphenol piceatannol is a potent inducer of apoptosis in human SK-Mel-28 melanoma cells. Eur J Nutr 2004; 43:275-84.

Larrosa M, Yánez-Gascón J, Selma V, González-Sarrías A, Cerón JJ, Tomás Barberán FA, Dolara P, Espín JC. A low dose of dietary resveratrol exerts prebiotic effect, regulates gene expresión, decrease inflammation markers, and protect tissue damage in a DSS-induced colitis rat model. J Agric Food Chem 2009; 57:2.211-20.

Maciel ME, Castro GD, Castro JA. Inhibition of the rat breast cytosolic bioactivation of ethanol to acetaldehyde by some plant polyphenols and folic acid. Nutr Cancer 2004; 49:94-9.

Manach C, Scalbert A, Morand C, Rémésy C, Jiménez L. Polyphenols: food sources and bioavailability. Am J Clin Nutr 2004; 79:727-47.

Marrugat J, Covas MI, Fito M, Schroder H, Miro-Casas E, Gimeno E, López-Sabater MC, De la Torre R, Farré M. Effects of differing phenolic content in dietary olive oils on lipids and LDL oxidation-a randomized controlled trial. Eur J Nutr 2004; 43:140-7.

Miró-Casas E, Covas MI, Farré M, Fito M, Ortuno J, Weinbrenner T, Roset P, De la Torre R. Hydroxytyrosol disposition in humans. Clin Chem 2003; 49:945-52.

Santos-Buelga C, Scalbert A. Procyanidins and tannin-like compounds – nature, occurrence, dietary intake and effects on nutrition and health. J Sci Food Agric 2000: 80:1.094-117.

Selma MV, Espín JC, Tomás Barberán FA. Interaction between phenolics and gut microbiota: Role in human health. J Agric Food Chem 2009; 57: 6.485-501.

Serafini M, Bugianesi R, Maiani G, Valtuena S, De Santis S, Crozier A. Plasma antioxidants from chocolate. Nature 2003; 424:1.013.

Setchell KDR, Cassidy A. Dietary isoflavones: Biological effects and relevance to human health. J Nutr 1999; 129:758S-67S.

Setchell KDR, Borriello SP, Hukme P, Kirk DN, Axelson M. Non-steroidal oestrogens of dietary origin: possible rols in hormone dependent disease. Am J Clin Nutr 1984; 40:569-78.

Shaheen SO, Sterne JA, Thomson RL, Songhurst CE, Mergetts BM, Burney PG Dietary antioxidants and asthma in adults: population-based case-control study. Am J Respir Crit Care Med 2002;164:1.823-8.

Sinha K, Chaudhary G, Gupta YK. Protective effect of resveratrol against oxidative stress in middle cerebral artery occlusion model of stroke in rats. Life Sci 2002; 71:655-65.

Stahl W, Van den Berg H, Arthur J, Bast A, Dainty J, Fauks RM, Gärtner C, Haenen G, Hollman P, Holst B, Kelly FJ, Polidori MC, Rice-Evans C, Southon S, Van Vliet T, Viña-Ribes J, Williamson, G, Astley SB. Bioavailability and Metabolism. Mol Aspects Med 2002; 23:39-100.

Steinmetz KA, Potter JD. Vegetables, fruit, and cancer prevention: A review. J Am Diet Assoc 1996; 96:1.027-39.

Tomás Barberán FA, Clifford MN. Flavanones, chalcones and dihydrochalcones-nature, occurrence and dietary burden. J Sci Food Agric 2000; 80:1.073-80.

Tomás Barberán FA, Espín JC. Phenolic compounds and related enzymes as determinants of quality in fruits and vegetables. J Sci Food Agric 2001; 81:853-76.

Visioli F, Caruso D, Plasmati E, Patelli R, Mulinacci N, Romani A, Galli G, Galli C. Hydroxytyrosol, as a component of olive mill waste water, is dose-dependently absorbed and increases the antioxidant capacity of rat plasma. Free Radic Res 2001; 34:301-5.

Visioli F, Galli C, Grande S, Colonnelli K, Patelli C, Galli G, Caruso D. Hydroxytyrosol

excretion differs between rats and humans and depends on the vehicle of administration. J Nutr 2003; 133:2.612-5.

Visioli F, Caruso D, Grande S, Bosisio R, Villa M, Galli G, Sirtori C, Galli C. Virgin Olive Oil Study (VOLOS): vasoprotective potential of extra virgin olive oil in mildly dyslipidemic patients. Eur J Nutr 2004; 44:121-7.

Vissers MN, Zock PL, Katan MB. Bioavailability and antioxidant effects of olive oil phenols in humans: a review. Eur J Clin Nutr 2004; 58:955-65.

Walle T, Hsieh F, DeLegge MH, Oatis JE, Walle UK. High absorption but very low bioavailability of oral resveratrol in humans. Drug Metab Dispos 2004; 32:1.377-82.

Yu CL, Swaminatha B, Butler LG, Pratt DE. Isolation and identification of rutin as the major mutagen of red wine. Mutation Res 1986; 170:13-113.

Zafrilla P, Ferreres F, Tomas Barberán A. Effect of processing and storage on the antioxidant ellagic acid derivatives and flavonoids of red raspberry (Rubus idaeus) jams. J Agric Food Chem 2001; 49:3.651-5.

Fibra dietética en la dieta y en alimentos funcionales. Prebióticos

Dr. Fulgencio Saura Calixto

Resumen

La fibra es un constituyente esencial de la dieta y un ingrediente funcional cuyo papel en nutrición y salud está actualmente bien establecido. El paso de la fibra a lo largo del aparato digestivo y su fermentación en el colon conlleva diversos efectos relacionados con regulación y salud intestinal y es un factor preventivo de diabetes, obesidad, enfermedades cardiovasculares y cáncer de colon. El consumo actual de fibra en los países europeos (alrededor de 20 gramos por persona y día) es inferior a las ingestas recomendadas (30 g o 14 g/1.000 kcal). El concepto actual de fibra, basado en estudios de energía metabólica y flora intestinal, incluye, además de los compuestos incluidos en la definición tradicional (polisacáridos celulósicos, hemicelulósicos y lignina), otros constituyentes indigestibles de alimentos tales como almidón resistente, oligosacáridos, proteína resistente y polifenoles. También, recientemente se ha reportado que la mayor parte de las bebidas habituales (café, cerveza, vino, zumos, etc.) contienen fibra dietética soluble. Finalmente, cabe señalar que la presencia de polifenoles y carotenoides –compuestos bioactivos antioxidantes– asociados a la fibra dietética es común en todos los alimentos vegetales. Esta característica evidencia una función adicional de la fibra como transportadora de antioxidantes en el tracto gastrointestinal, la cual puede tener un papel importante en salud gastrointestinal, especialmente en prevención de inflamación y de cáncer de colon. El concepto de fibra antioxidante surge para definir determinadas fibras con un excepcional contenido de antioxidantes, las cuales pueden tener especial interés como ingrediente funcional.

Introducción: concepto tradicional de fibra dietética y propiedades generales

La fibra es uno de los constituyentes de nuestra dieta que más atención científica ha recibido en las tres últimas décadas, y su papel en nutrición y salud está actualmente bien establecido. El primer concepto nutricional de fibra, propuesto por Trowell (1) en los años 70 y vigente en gran medida en la actualidad, la define como el conjunto de "polisacáridos y lignina de los alimentos vegetales que son resistentes a la hidrólisis por las enzimas digestivas del hombre". Contrariamente a lo que ocurre con el resto de los nutrientes, la fibra no es atacada por las enzimas del estómago y del intestino delgado, por lo que llega al intestino grueso sin degradar. Allí, en el colon, sufre en mayor o menor grado, según su composición, un pro-

ceso de fermentación que permite el desarrollo de las bacterias intestinales y la producción de metabolitos con propiedades específicas, y la parte no fermentada es excretada. La fibra consta de dos fracciones (insoluble y soluble en agua y/o fluidos intestinales) y sus propiedades vendrán determinadas principalmente por los porcentajes de estas dos fracciones. La fibra insoluble (lignina, celulosa, hemicelulosas insolubles) es escasamente fermentada y tiene un marcado efecto laxante y regulador intestinal, mientras que la fibra soluble (pectinas, gomas, mucílagos, hemicelulosas solubles) es fermentada en alta proporción y sus principales propiedades se relacionan con disminución de colesterol y glucosa en sangre y desarrollo de la flora intestinal (2).

El paso de la fibra a lo largo del aparato digestivo tiene diversos efectos que se resumen en la tabla 1. Ingestas altas de fibra conllevan regulación intestinal y menor riesgo de enfermedades cardiovasculares, hipertensión, diabetes, obesidad y trastornos gastrointestinales. La fibra soluble mejora la glicemia y la sensibilidad a la insulina y fortalece el sistema inmune (3).

La primera propiedad, conocida desde hace décadas, de la fibra es la relación directa entre su ingesta y un correcto funcionamiento gastrointestinal. Ello fundamenta su uso como agente terapéutico en el tratamiento del estreñimiento.

La diverticulosis también se ha asociado con dietas bajas en fibra y con alta presión intracolónica. La fibra aumenta la excreción y disminuye la presión colónica, por lo que tiene acción terapéutica sobre esta dolencia.

Los mecanismos de acción de la fibra para producir pérdida de peso son múltiples (sensación de saciedad, aumento de excreción de grasa y proteína, menor índice glicémico, disminución del contenido calórico de la dieta).

La acción hipocolesterolémica de la fibra se deriva de aumento de viscosidad del contenido gastrointestinal que interfiere con la formación de micelas y absorción de lípidos, aumento de excreción de esteroles y ácidos biliares e inhibición de síntesis de colesterol hepático debida a

Tabla 1. Propiedades asociadas a la fibra dietética.

Sensación de saciedad	Menor ingesta de alimentos
Disminución tiempo tránsito intestinal	Regulación intestinal
Aumento de excreción	Disminución rendimiento calórico de la dieta
Mayor excreción de grasa y proteína	Disminución del índice glucémico
Retraso en la absorción de glucosa	Factor preventivo de cáncer intestinal
Mantenimiento de flora intestinal	Salud de células epiteliales
Producción de metabolitos	Fortalecimiento del sistema inmune
Producción de energía	Acción hipocolesterolémica
Efecto prebiótico	Preventivo de enfermedades cardiovasculares

la absorción del ácido propiónico formado en la fermentación.

La mayor parte de los estudios sobre posible asociación entre consumo de fibra y cáncer de colon y recto revelan un efecto preventivo de la misma, aunque no está suficientemente probado un efecto directo. Puede existir una asociación indirecta dado que las dietas altas en fibra suelen ser bajas en grasa, y un alto consumo de grasa se ha relacionado con incidencia de este tipo de cáncer (4).

Fibra en la dieta

La fibra dietética se encuentra en los alimentos de origen vegetal, y en todos ellos tiene una mezcla de fracción insoluble y soluble. Las legumbres son los alimentos más ricos en fibra (10-20% peso), seguidos de cereales (3-5%) y frutas y verduras (1-3%). En general, legumbres, frutas y verduras contienen una fibra de composición equilibrada con una parte importante de fibra soluble. También cabe destacar que muchas frutas y verduras contienen una cantidad significativa de compuestos bioactivos y antioxidantes asociados a su fibra, lo que les confiere unas características de especial importancia en nutrición y salud (5).

El consumo actual de fibra en los países europeos se encuentra alrededor de 20 gramos por persona y día. Elevar la cifra al menos a 30 gramos (o 14 g/1.000 kcal) es una recomendación general de la OMS, organizaciones sanitarias y nutriólogos, encuadrada en una dieta con menor cantidad de grasa animal. Se estima que al menos el 30% de la fibra ingerida debería ser soluble.

El consumo actual de fibra dietética total en España ha venido disminuyendo desde los años 60, fecha en que era equivalente o muy próxima a la ingesta recomendada (figura 1). La ingesta en el año 2001 se estimó en 18,3 g/p/d –equivalente a 6,4 g/1.000 kcal–, de los que 6,3 g/p/d corresponden a fibra soluble (tabla 2). Desde entonces el consumo de fibra se mantiene estabilizado entre 18 y 20 g con pequeñas variaciones interanuales. Esta ingesta está cuantitativamente lejos de las recomendaciones dietéticas, aunque desde un punto de vista cualitativo es de composición equilibrada y de buena calidad nutricional, dado que el 34% del total corresponde a fibra soluble. Las frutas frescas y verduras aportan el 53% de la fibra total (y el 63% de la fibra soluble),

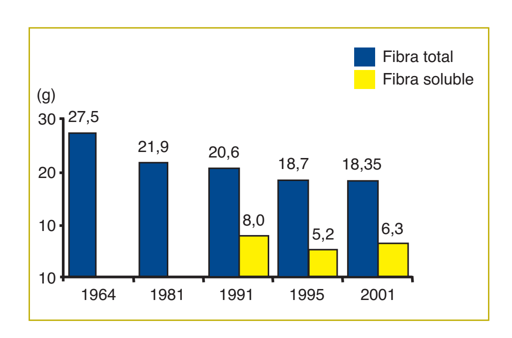


Figura 1. Evolución del consumo de fibra dietética en la dieta española.

Tabla 2. Ingesta de fibra dietética en España (g/día per cápita).

	Fibra total	Fibra soluble
Cereales	7,28	1,95
Frutas	5,05	2,09
Verduras y hortalizas	4,69	1,90
Legumbres	0,75	0,23
Frutos secos	0,57	0,13
Total:	18,35	6,30

mientras que el consumo de cereales supone un 39,7%. En los países centro y norte europeos, la ingesta de fibra es del mismo orden (próxima a 20 g/persona/día), pero procede mayoritariamente de cereales, los cuales tienen una proporción menor de fibra soluble (6).

Evolución del concepto de fibra

La fibra es uno de los constituyentes de los alimentos cuyo concepto ha sufrido mayores cambios en los últimos años. Durante más de un siglo y hasta los años 70, se denominaba fibra bruta o fibra cruda y se consideraba un constituyente de valor nutricional y energético nulo, siendo objetivo y práctica habitual de la industria alimentaria en esa época el refinar los alimentos para disminuir o eliminar la fibra.

Entre 1970 y 1975, a partir de los trabajos de Trowell que reportaban una baja o nula incidencia de enfermedades gastrointestinales en poblaciones africanas con alta ingesta de fibra y elevada incidencia de las mismas en el Reino Unido, se establece el primer concepto nutricional de fibra (lignina y polisacáridos no digestibles en el intestino delgado humano).

El posterior desarrollo del conocimiento de sus constituyentes, funciones, propiedades fisiológicas y metabolismo ha tenido como consecuencia el establecimiento actual de un concepto de fibra más amplio que el tradicional de Trowel, basado principalmente en estudios de energía metabólica y flora intestinal relacionados con la fermentación.

El intestino grueso es un ecosistema complejo con más de 400 especies diferentes de bacterias (más del 95% localizadas en el colon), las cuales contienen una cantidad de genes 100 veces superior al genoma humano (7). Ello proporciona al intestino grueso una capacidad enorme para transformar y degradar sustratos indigestibles, carbohidratos y no-carbohidratos.

La fermentación de la fibra es un proceso, esquematizado en la figura 2, de extraordinaria importancia que permite el mantenimiento y desarrollo de la flora bacteriana y de las células epiteliales y produce ácidos grasos de cadena corta (acético, propiónico, butírico), gases (H_2 CO_2), aminas, fenoles y otros compuestos con utilidad metabólica, además de energía (8).

Para el mantenimiento de la flora intestinal (cada día excretamos alrededor de 15 g de bacterias) y el consiguiente mantenimiento del equilibrio intestinal es preciso que fermenten en el colon diariamente del orden 50-60 g de sustratos (fibra y/o constituyentes indigestibles de los alimentos). Dado que la ingesta media de fibra en los países desarrollados es de sólo 20 g, nos encontramos con el denominado "*carbohydrate gap*": un

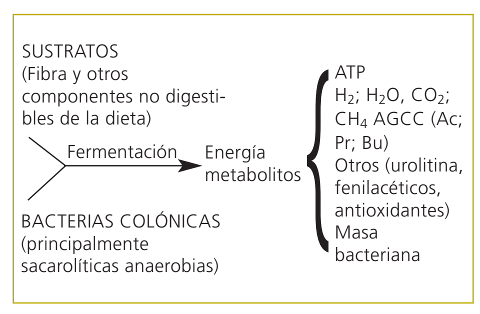


Figura 2. Fermentación colónica.

déficit de 30-40 g de materia orgánica no incluida en el concepto inicial de fibra (9). Todo ello justifica una definición de fibra más amplia que tenga en cuenta, además de los compuestos incluidos en la definición tradicional (polisacáridos celulósicos, hemicelulósicos y lignina), otros constituyentes indigestibles de alimentos que también escapan al proceso digestivo y llegan sin degradar al colon.

En este contexto, se han propuesto y comenzado a implantar definiciones de fibra más amplias. Cabe citar, entre ellas, la de la American Association of Cereal Chemist (AACC): "la parte comestible de plantas o carbohidratos análogos que son resistentes a la digestión y absorción en el intestino delgado humano con completa o parcial fermentación en el intestino grueso. La fibra incluye polisacáridos, oligosacáridos, lignina y compuestos asociados", o la de "fracción indigestible" o "fracción dietética indigestible" (la parte de los alimentos vegetales que no se digiere o absorbe en el intestino delgado y llega al colon, donde es utilizada como sustrato de fermentación por la microflora). La fracción indigestible comprende fibra dietética y otros compuestos resistentes a la acción digestiva de las enzimas tales como almidón resistente, oligosacáridos, proteína resistente, polifenoles y otros compuestos asociados" (10, 11).

Diversos estudios han mostrado que la ingesta de fibra, expresada como fracción indigestible o en base al concepto actual ampliado, en una dieta es del orden de 45 a 60 g diarios per cápita. Estos resultados concuerdan con la cantidad de sustratos que diariamente entran en el colon (tabla 3) y que permite mantener la microflora bacteriana, lo cual corrobora la validez de las definiciones más amplias de fibra. También, desde un punto de vista energético la fibra definida en el concepto tradicional proporciona solamente del 22 al 34% de las calorías necesarias para la fermentación colónica.

Cabe mencionar que en el etiquetado de alimentos se asigna a la fibra valor cero para el cálculo del contenido caló-

Tabla 3. Sustratos de fermentación en el colon humano.

Sustancias endógenas (6-10 g/día)	Sustancias exógenas (22-82 g/día)
Enzimas	Almidón resistente
Secreciones digestivas	Polisacáridos no almidón
Células epiteliales	Oligosacáridos
Ácidos orgánicos	Azúcares-alcohol
Urea	Quitina
Nitratos	Aminoazúcares
Secreciones biliares	Aditivos alimentarios
Otras sustancias orgánicas	Proteína y grasa
	Polifenoles y compuestos de Maillard
	Fitatos y esteroles
	Probióticos
	Agua

rico. No obstante, la fibra libera energía en el intestino grueso y el valor calórico depende de su grado de fermentabilidad y suele estar entre 1 y 2,5 kcal/g.

Fibra como ingrediente de alimentos funcionales

El uso de diversos ingredientes funcionales para enriquecer y mejorar las propiedades nutricionales de los alimentos es actualmente una práctica habitual y en progresivo desarrollo. La tabla 4 incluye los más usuales. Entre ellos, la fibra dietética es cuantitativamente el más utilizado. En la tabla 5 se indican los principales tipos de alimentos enriquecidos en fibra del mercado español (6, 12).

Cabe mencionar que la reciente regulación de la Unión Europea sobre alegaciones nutricionales y de salud de los alimentos incluye a la fibra entre los nutrientes, y considera que un alimento es fuente de fibra cuando contiene al menos 3 g por 100 g (o 1,5 g por 100 kcal) y es de alto contenido en fibra cuando la cantidad es al menos de 6 g/100 g (o 3 g/100 kcal) (13).

Tabla 4. Ingredientes funcionales más comunes.

Probióticos *(Lactobacillus, Bifidobacterium)*
Fibra dietética y prebióticos (salvado de trigo, salvado de avena, β-glucanos, fibras de frutas, arabinoxilanos, pectinas, gomas, fucoidan, oligosacáridos, almidón resistente)
Ácidos grasos (ω-3, oleico, linolénico)
Fitoesteroles y estanoles
Péptidos bioactivos
Antioxidantes naturales (polifenoles, carotenoides)
Vitaminas (C, E, ácido fólico)
Minerales (Ca, Fe)

Las primeras fibras, comercializadas desde hace décadas, son las de cereales. El salvado de trigo es el concentrado de fibra más clásico y el más utilizado y contiene un 44% de fibra, mayoritariamente insoluble. Como fibra de cereales alternativa, hoy es de amplio uso el salvado de avena, que aunque su contenido en fibra total es más bajo (12%) la proporción de fibra soluble es mayor que en el salvado de trigo.

Un aspecto a considerar es el contenido de ácido fítico en las fibras insolubles de cereales. El ácido fítico es un secuestrante de minerales y su eliminación, generalmente con tratamiento con fitasas, es habitual en la preparación de cereales para alimentación infantil.

Las fibras de frutas, aunque están menos comercializadas, pueden considerarse en general de especial calidad nutricional por diversos aspectos. Presentan, comparativamente con cereales, un porcentaje más alto de fibra soluble (referido a materia seca); menor contenido calórico; mayor capacidad de retención de agua y lípidos y menor o nulo contenido de ácido fítico. Las fibras de manzana y cítricos son representativas de este grupo. Las pectinas de frutas son fibras totalmente solubles, con buenas propiedades nutricionales.

Las fibras de origen marino, especialmente las procedentes de algas, son de uso incipiente. Los polisacáridos aislados de algas como agar y carragenatos son también fibras solubles, mientras que los quitosanos, obtenidos a partir de la qui-

Tabla 5. Alimentos más comunes enriquecidos en fibra.

Alimento	Contenido de fibra (g/100 g)	Ingredientes
Cereales de desayuno	5-29	Salvado de trigo
Panes	5-24	Harinas integrales, salvados de cereales
Galletas	3-10	Harinas integrales, salvados de cereales
Productos cárnicos	2-10	Fibra de cereales, soja, frutas, guisante
Mermelada	3-5	Fibras de frutas y oligosacáridos
Yogur	1-1,5	Fibras de cereales y frutas
Leche	0,5-1	Fructooligosacáridos
Café	0,5-0,7 (g/taza)	Fructooligosacáridos
Zumos de frutas	0,4-1	Fructooligosacáridos

tina (polímero de galactosamina o glucosamina) procedente de invertebrados, hongos y levaduras son fibras insolubles.

Aumentar el consumo de alimentos vegetales es la mejor forma de conseguir una ingesta adecuada de fibra. Una alternativa para las personas a las que este aumento conlleva un cambio de hábitos alimentarios difícil de asumir, es la utilización de los suplementos dietéticos, los cuales van dirigidos a una demanda diferenciada. Por una parte, la derivada de personas sanas que buscan, sin cambios drásticos en su alimentación, la fibra como factor de regulación intestinal y preventivo de diversas enfermedades y trastornos fisiológicos. Un segundo grupo lo constituyen las personas que presentan algún tipo de trastorno (estreñimiento, obesidad, hipercolesterolemia, diabetes) que demandan un tipo de fibra determinada. Sin duda, el uso de la fibra en regímenes para obesos es el factor que más ha contribuido al incremento de su consumo (2, 6, 12).

Prebióticos

Prebiótico es un tipo específico de fibra y un ingrediente funcional que se ha implantado, científica y comercialmente, en los últimos años. Los prebióticos son sustancias que atraviesan el intestino delgado sin absorberse y llegan al colon, donde pueden ejercer un efecto modulador de la flora bacteriana favoreciendo el desarrollo de bacterias beneficiosas (Lactobacilos, bifidobacterias, etc.) y disminuyendo el desarrollo de bacterias patógenas (14).

En general los prebióticos son un tipo de fibra dietética que tiene un efecto específico en alguna población bacteriana del colon. Los prebióticos de uso más extendido actualmente (tabla 6) son oligosacáridos (o fibras solubles de bajo peso molecular) de distintos tipos (fructo, galacto y xylo oligosacáridos, etc.). Es un campo en desarrollo que incluye, además de oligosacáridos, otros tipos de sustancias tales como almidón resistente, polialcoholes y pirodextrinas.

Tabla 6. Prebióticos utilizados como ingredientes funcionales.

Prebiótico	Grado polimerización	Fuente
Fructooligosacáridos	2-10	Hidrólisis fructanos
Inulina	11-65	Raíces achicoria
Isomalto-oligosacáridos	2-8	Tratamiento enzimático de maltosa
Soya-oligosacáridos	3-4	Soja
Galacto-oligosacáridos	3-5	Tratamiento enzimático de lactosa
Xylo-oligosacáridos	2-9	Tratamiento enzimático de xilanos
Rafinosa	4	Legumbres
Estaquiosa	3	Legumbres
Lactulosa	2	Isomerización de lactosa
Almidón resistente	Polímero	Retrogradación de almidón

Cabe mencionar que para conseguir efecto fisiológico significativo generalmente son necesarias dosis elevadas de prebióticos (superiores a 10 g diarios), generalmente muy superiores a las que realmente pueden conseguirse con el consumo de los alimentos que se comercializan como enriquecidos con oligosacáridos.

Nuevos aspectos

Finalmente, en este apartado se describen muy brevemente algunos aspectos nuevos o emergentes en el tema de fibra, que previsiblemente serán objeto de investigación y desarrollo en los próximos años.

La fibra como transportadora de antioxidantes de la dieta

Estudios previos realizados en nuestro grupo de investigación mostraron que algunos productos y subproductos vegetales contenían cantidades apreciables de compuestos polifenólicos asociados a su matriz de fibra. Posteriormente se observó que la presencia de polifenoles y carotenoides –compuestos bioactivos– asociados a la fibra dietética es una característica común de todos los alimentos vegetales (15). Estos compuestos antioxidantes unidos a la fibra no se disuelven ni absorben en el intestino delgado, y llegan inalterados al intestino grueso donde se degradan en mayor o menor grado durante la fermentación colónica, conjuntamente con polisacáridos y otros constituyentes de la fibra. Este hecho significa que la fibra, además de las propiedades y funciones descritas en la bibliografía, parece tener una función adicional como transportadora de antioxidantes en el tracto gastrointestinal.

Los principales antioxidantes de la dieta son, además de las vitaminas C y E, los compuestos polifenólicos y los carotenoides. Los más abundantes son los polifenoles, que representan alrededor del 90% del total. Mientras que la ingesta per cápita de vitaminas antioxidantes es del orden de 100-150 mg/día y la de carotenoides de 10 mg, la correspondiente a polifenoles se estima próxima a los 2.000 mg.

Los primeros estudios indican que la cantidad de antioxidantes transportada por la fibra es importante, pues incluye una parte mayoritaria de los antioxidantes polifenólicos. Mientras que los antioxidantes vitamínicos se absorben en el intestino delgado, la mayor parte de los polifenoles y una fracción significativa de los carotenoides es transportada por la fibra y se libera en el colon conjuntamente con los carbohidratos y otros constituyentes indigestibles de la fibra, creando un estatus antioxidante y produciendo metabolitos biodisponibles. Todo ello puede tener un papel importante en salud gastrointestinal, especialmente en prevención de inflamación y de cáncer de colon.

Fibras antioxidantes

Como se ha mencionado previamente, todas las fibras contienen antioxidantes asociados, pero en alguna de ellas la cantidad es excepcionalmente alta. Son las denominadas "fibras antioxidantes" (16), las cuales contienen una capacidad antioxidante/secuestrante de radicales libres mínima equivalente a 50-100 mg de vitamina E por gramo. Muy pocos vegetales son materias primas adecuadas para este tipo de fibra. Estas características se han encontrado en algunas frutas tropicales, en alga *Fucus* y especialmente en fibra obtenida a partir de subproductos de vinificación. Se encuentran en desarrollo los estudios sobre propiedades de las fibras antioxidantes relacionadas con nutrición y salud y de sus aplicaciones como ingrediente alimentario.

Fibra en bebidas

En la bibliografía y en las tablas de composición de alimentos se atribuye a las bebidas comunes en la dieta un contenido cero de fibra. Ello es debido fundamentalmente al hecho de que los métodos de análisis de fibra fueron desarrollados exclusivamente para determinaciones en alimentos sólidos, y su aplicación directa en bebidas da resultados negativos.

Tras desarrollar un método específico, se encontró que la mayor parte de las bebidas habituales contienen fibra dietética soluble (17, 18). Las cantidades se indican en la tabla 7 y en la figura 3 se muestra la imagen de la fibra soluble aislada de vino tinto. La presencia de

Tabla 7. Contenido de fibra dietética en bebidas.

Bebida	Fibra soluble (g/l)
Zumo de naranja	0,8
Zumo de piña	0,9
Zumo de melocotón	2,4
Zumo de uva	0,4
Cerveza	2,0
Vino blanco	0,1
Vino tinto	1,4
Sidra	0,2
Té	0,1
Café	3-7

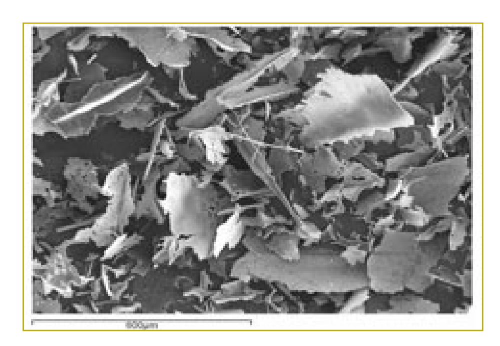


Figura 3. Fibra dietética soluble de vino tinto (microscopía electrónica de barrido) (19).

fibra soluble puede tener implicaciones significativas en las propiedades nutricionales de estas bebidas, pendientes de evaluar.

Bibliografía

1. Trowell HC. Definition of dietary fiber and hypothesis that it is a protective factor in certain diseases. Am J Clin Nutr 1976; 29: 417-27.

2. Cho SS, Dreher ML (eds.). Handbook of dietary fiber. Marcel Dekker Inc,. New York, USA. 2001.

3. Anderson JW, Baird P, Davis Jr RH, Ferreri S, Knudtson M, Koraym A, Waters V, Williams CL. Health benefits of dietary fiber. Nutr Rev 2009; 67:188-205.

4. Kritchevsky D, Bonfield C (eds.). Dietary fiber in health and disease. Eagan Press, St Paul, Minessota, USA. 1995.

5. Saura Calixto F. La fibra en nutrición y salud. Alimentación. Nutrición y Salud 1997; 4, 1:17-21.

6. Saura Calixto F, Goñi I. Fibra dietética y antioxidantes en la dieta española y en alimentos funcionales. En Alimentos Funcionales. Ed. Fundación Española para la Ciencia y la Tecnología. Madrid. 2005; 99:167-214.

7. Gill SR, Pop M, Deboy RT, Eckburg PB, Tumbaugh PJ, Samuel BS, Gordon JI, Relman DA, Fraser CM, Nelson KE. Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome. Science 2006; 312:1.355-9.

8. Cummings GH, Macfarlane GT. Colonic microflora: Nutrition and health. Nutrition 1997; 13:476-8.

9. Cummings JH. Dietary fibre and fermentation concluding remarks. En: Dietary fibre and fermentation in the colon. COST Action 92. Mälkki Y, Cummings JH (eds. European Commission. Brussels. 1996; 394-8.

10. Cummings JH, Edmond LM, Magee EA. Dietary carbohydrates and health: Do we still need the fibre concept. Clinical Nutrition 2004; 1 (suppl):5-17.

11. Saura-Calixto F, García-Alonso A, Goñi I, Bravo L. In vitro determination of the indigestible fraction in foods: an alternative to dietary fiber analysis. J Agric Food Chem 2000; 48: 3.342-7.

12. Mazza G (ed.). Functional Foods. Technomic Publ, Lancaster, UK. 1998.

13. Reglamento 1924/2006 del Parlamento Europeo de declaraciones nutricionales y de propiedades saludables en los alimentos.

14. Gibson GR, Probert HM, Van Loo J. Dietary modulation of the human colonic microbiota: updating the concept of prebiotic. Nutr Res Rev 2006; 17:259-75.

15. Saura-Calixto F, Serrano J, Goñi I. Intake and bioaccesibility of total polyphenols in a whole diet. Food Chem 2007; 101:492-501.

16. Goñi I, Saura-Calixto F. Antioxidant dietary fibre Concept and properties. Agro Food Industry Hi-Tech 2009; 20(3):20-2.

17. Díaz Rubio ME, Saura Calixto F. Dietary Fiber in wine. Am J Enol Vit 2006; 57:69-72.

18. Díaz Rubio ME, Saura Calixto F. Dietary fiber in brewed coffee. J Agric Food Chem 2007; 55:1.999-2.003.

19. Díaz Rubio ME. Fibra dietética en bebidas de la dieta. Tesis Doctoral. Universidad Autónoma. Madrid. 2008.

Elementos minerales. Metabolismo cálcico

Dra. Ana Sastre Gallego

Osteoporosis

El tejido óseo integra el 25% del volumen de un cuerpo vertebral normal. Alrededor de un 60% de este tejido está formado por sales de calcio. El 40% restante es materia orgánica, fundamentalmente colágeno.

El IV Simposio Internacional de Osteoporosis, celebrado en el seno de una Conferencia de consenso igualmente múltiple, y publicado en "The American Journal of Medicine" en junio de 1993, ya establecía que, en Estados Unidos, 25 millones de personas sufrían osteoporosis; se trataban 1,3 millones de fracturas anuales, de las que 500.000 gravitaban sobre la columna vertebral, 250.000 en la cadera, 250.000 en la muñeca, y todo ello acumulaba un gasto de diez millones de dólares anuales y una incapacitación que podía afectar a más del 50% de los fracturados. Era siempre superior la incidencia en zonas urbanas y afectaba más a la raza blanca, aunque con lo que estaban más directamente relacionados estos problemas sanitarios era con el sedentarismo y la malnutrición. En el mismo documento, se hacía una estimación aproximada de 4,5 millones de fracturas de cadera a nivel mundial para el año 2050, si se mantenían las cifras y progresión de casos de la actualidad.

La osteoporosis se define como "una enfermedad generalizada del esqueleto, que se caracteriza por disminución de la masa ósea y alteración de la microarquitectura del tejido, con el consiguiente aumento de fragilidad y susceptibilidad de fractura".

El sistema óseo tiene funciones estructurales y metabólicas. El 75% del hueso es cortical y el 25% ocupa la estructura trabecular. En cuanto a sus funciones estructurales, podríamos establecerlas en el siguiente orden:

1.º Protección.

2.º Mantenimiento de estructuras.

3.º Albergue para la médula ósea.

4.º Transmisión de fuerzas.

Las funciones metabólicas se centran en la homeostasis del metabolismo mineral. La composición química del tejido óseo podría definirse en los siguientes porcentajes:

• Minerales: 65%.

– Carbonato y fosfato cálcicos.

• Matriz orgánica: 33%.

– Colágeno tipo I.

– Polisacáridos.

– Proteínas no colágenas (osteocalcina, osteonectina y sialoproteínas).

• Componente celular: 2%.

– Osteoblastos.

– Osteocitos.

– Osteoclastos.

Tanto los minerales como la sustancia orgánica forman un sustrato de fosfoproteína que está mediatizado por diversos factores de remodelado óseo. Esta remodelación puede verse afectada por deficiencias o excesos nutricionales, dando lugar a alteraciones como la osteoporosis, el raquitismo y la osteomalacia. La dieta tiene un papel importante, especialmente en lo que atañe al calcio y la vitamina D. También son importantes las proteínas, ácidos grasos, azúcares y otros minerales. Sin olvidar vitaminas como la C, A, K y B_{12}.

Calcio

El 99% del calcio corporal se encuentra en el hueso. Durante el periodo postmenopáusico, la suplementación con calcio tiene poco efecto sobre la densidad mineral ósea (DMO) en el hueso trabecular, que es la zona donde se dan las mayores pérdidas. En mujeres de edad avanzada, la suplementación de la dieta con calcio se asocia a una menor pérdida ósea. En general, los estudios sugieren que en la población adulta existe una tendencia a incrementar la fractura de cadera a medida que desciende la ingesta de calcio que supone, siempre, el umbral de los 500 mg/día.

Fósforo

Elemento esencial, junto al calcio, para la mineralización del hueso. Hay pocas evidencias de que una dieta normal necesite suplementación. La relación calcio/fósforo en el hueso es de 10/6.

Flúor

No hay evidencia de reducción en la incidencia de fracturas aumentando las tasas habituales. Lo que parece objetivo con su aporte es un incremento en la densidad mineral ósea.

Magnesio

Aunque se desconocen las ingestas ideales o recomendables de este mineral, resulta esencial para un adecuado metabolismo del calcio, ya que alcaliniza el medio y favorece su absorción.

Potasio

En el estudio Framingham sobre osteoporosis se demostró su efecto protector sobre la DMO. La administración de bicarbonato potásico neutraliza la carga ácida endógena producida, incluso, por dietas normales. Mejora el balance de calcio, los niveles séricos de osteocalcina y disminuye la excreción de hidroxiprolina.

Cobre y zinc

Se les considera cofactores esenciales para la síntesis de diferentes componentes de la matriz ósea.

Silicio

Es el mayor oligoelemento de la dieta, con un aporte de 30 mg/día de ingesta. El tejido conectivo y el hueso contienen silicio como componente de las proteínas glicosiladas y de las células osteogénicas. El déficit afecta a la formación del colágeno e hidroxiapatita y, por ello, a la formación del hueso.

Sodio

Las elevadas ingestas aumentan la calciuria. El potasio puede atenuar los efectos del exceso de sodio. De ahí que los vegetales puedan beneficiar frente a una ingesta excesiva de sal.

Vitaminas

La vitamina D es indispensable para la absorción del calcio a nivel intestinal. Una vez ingerida con los alimentos, se transporta hasta el hígado a través de la linfa y allí se convierte en 25-OH-hidroxilasa. Una vez volcada de nuevo en la circulación, llega hasta el riñón para transformarse en 1,25 $(OH)_2$ D_3, que actuará y conducirá el calcio hasta el sistema óseo. Hay reservas de vitamina D_3 almacenadas bajo la piel, en la capa grasa, que pueden activarse y pasar a la sangre en caso necesario, por la actuación de los rayos ultravioleta del sol. Es por ello recomendable exponer al sol zonas de la piel que puedan ser fuente y recurso de esta vitamina.

En 1919, Sir Edward Mellamby (UK) descubre que el raquitismo puede ser inducido por una dieta deficitaria. Y también es el artífice de usar el aceite de hígado de bacalao como remedio infalible frente a la carencia. En 1922, McCollum descubre la presencia de vitamina D en el aceite de hígado de bacalao, y De Luca, en 1980, es capaz de sintetizarla en el laboratorio. Se absorbe, como liposoluble, en duodeno y yeyuno, con ayuda de los ácidos biliares, pasando a circular en la vía linfática en forma de quilomicrones. El hígado y riñón le dan la activación definitiva [25 $(OH)_2$ D_3] y pasa a la sangre, como factor fundamental en la mineralización del hueso.

Otras vitaminas importantes en este proceso

Vitamina C

Cofactor en la oxidación de los aminoácidos lisina y prolina, constituyentes del colágeno. Las deficiencias causan alteraciones en el hueso, cartílago y tejido conectivo.

Vitamina K

Tiene papel importante en la γ-carboxilación del ácido glutámico en las proteínas denominadas k-dependientes. Son las que participan en la coagulación, y tres de ellas en el hueso. La más importante es la osteocalcina sintetizada por los osteoblastos. La osteocalcina no carboxilada por déficit de vitamina K se relaciona con el aumento de fracturas de cadera y pérdida de DMO.

Vitamina A

Es conocido su antagonismo, en altas dosis, con la vitamina D. Estimula la formación de osteoclastos y la resorción ósea.

Vitamina B_{12}

Parece que estimula la actividad de los osteoblastos y, consecuentemente, la formación del hueso. Los niveles altos mejoran la DMO.

Factores importantes en el remodelado óseo

Parathormona

Se produce por estímulo de la hipocalcemia sobre las glándulas paratiroideas, inhibiendo la acción osteoblástica y activando los osteoclastos, que conducen a osteolisis y derivación del calcio hacia el torrente circulatorio.

Por otro lado, la calcitonina, producida en las células “c” del tiroides, tiene como estímulo la hipercalcemia. Inmediatamente

se produce una inhibición osteoclástica, disminuye la resorción ósea y se muestra antagónica en sus mecanismos de acción frente a la parathormona y la vitamina D_3.

Hay una serie de factores no hormonales que también influyen en el metabolismo óseo. Algunos de carácter local, como las citokinas y factores de crecimiento, que pueden actuar por mecanismos autocrinos y paracrinos. Y las interleukinas, especialmente la IL-1, que estimula la resorción ósea, y la IL-V, que frena esta misma resorción. Determinadas prostaglandinas, relacionadas con estados inflamatorios, como la PGE-1 y la PGE-2, estimulan también la resorción del hueso.

La actividad del circuito metabólico es permanente. En la destrucción ósea se activan los precursores del osteoclasto y se producen las fuerzas de reabsorción ósea; en la fase siguiente, se activan los osteoblastos y se forma de nuevo el hueso afectado por la reacción anterior. Una vez relleno, entra en un estatus de reposo.

A lo largo del tiempo, la masa ósea no permanece incólume. A partir de los 30-40 años de edad, más acentuado el fenómeno en la mujer, la masa ósea total puede descender, de modo fisiológico, hasta el 40% de la totalidad, en un período variable entre los 60 a los 70 años de edad.

Factores de riesgo

La osteoporosis puede ser primaria o secundaria. En el primer caso hay factores de muy variada índole que pueden incidir sobre el metabolismo óseo. En lugar preferente los relativos a la dieta y el metabolismo:

- Aporte alimentario excesivo en proteínas.
- Intolerancia a la lactosa, que impide la ingesta de lácteos, vehículos del calcio.
- Alcoholismo e interferencia con determinados minerales.
- Deficiencia de calcio.
- Enfermedades hepáticas que interfieren con el metabolismo normal.
- Exceso de cafeína.
- Exceso de tabaco.

Las deficiencias en vitamina C, como ya se ha señalado, también influyen en el metabolismo y absorción normales del calcio:

- Por aporte deficiente en la dieta.
- Mala absorción intestinal.
- Aclorhidia gástrica, que interfiere con la absorción normal y, consecuentemente, disponibilidad de la vitamina.

También son importantes los factores endocrinológicos que pueden intervenir alterando cifras y metabolismo normales del calcio/fósforo:

- Deficiencias de andrógenos o estrógenos.
- Aumento de corticoides.
- Deficiencia de calcitonina.

En la intervención renal es importante señalar:

- Posibles aumentos de calciuria y trastornos de la reabsorción.

Y en cuanto a los factores genéticos:

- Más frecuente en el sexo femenino.

- Más sensibles las razas blanca y amarilla.
- Influencia del déficit de desarrollo y baja estatura.

La actividad física es un tema importante, ya que influye considerablemente sobre la salud ósea. Son situaciones negativas:

- Sedentarismo.
- Inmovilización prolongada.

Y, por último, determinados fármacos influyen negativamente sobre la normalidad del metabolismo fosfo/cálcico:

- Corticoesteroides.
- Heparina.
- Antiepilépticos.
- Antiácidos.

Hay osteoporosis secundarias a diversos estados patológicos, que actúan como desencadenantes:

- Hiperparatiroidismo.
- Hipertiroidismo.
- Hipogonadismo.
- Situaciones de mala absorción digestiva.
- Hepatopatías crónicas.
- Neoplasias.
- Artritis reumatoide.
- Ingesta de algunos fármacos a largo plazo.
- Inmovilización prolongada.

En cualquier caso, es muy demostrativo observar la sección transversal de un hueso largo, como el fémur, en las diversas etapas de la vida. Entre los 30 y los 70 años, la masa trabecular ha ocupado el interior en un espacio que duplica y triplica el existente en la etapa más joven, por disminución de la cortical y, con ella, la resistencia. De hecho, las fracturas vertebrales y las extravertebrales más frecuentes en el fémur proximal, húmero proximal y radio distal se dan principalmente en estadios de edad avanzados.

Edad y masa cortical

Los años de vida tienen una influencia importante sobre la masa cortical ósea. Todo el metabolismo sufre cambios importantes a partir de una edad que oscila entre los 50-60 años. El Gasto Energético Basal (GEB) baja, aunque muy levemente, apenas un 10% entre los 20 y 70 años. La tolerancia a la glucosa también se resiente, marcando un déficit de eficacia que puede llegar hasta el 20%. Tanto la filtración renal como la síntesis proteica pueden sufrir un descenso brusco, en la década de los 50-60 años. Y el agua corporal total experimenta una reducción importante que se acentúa después de los 70 años.

La densidad ósea tiene características especiales, ya que se mantiene hasta los 40-50. Pero a partir de esa edad la caída es brusca y continua. Es destacable el dato de que la capacidad de activación de la vitamina D por acción de los rayos ultravioleta solares disminuye igualmente con la edad. A idéntica radiación, la producción de vitamina es más activa, casi un 20%, en personas jóvenes que en ancianos.

Otro dato importante ha sido comprobar que la ingesta de calcio en la dieta habitual disminuye con la edad. Y

el fenómeno es más acentuado en la mujer. Se puede calcular que, a partir de los 50-60 años, el aporte diario de calcio ha pasado de 1.200 mg/día a una media de 600 mg/día. Paralelamente, se consigna el aumento de fracturas de cadera, en estadísticas internacionales. Tanto en hombres como en mujeres, la cifra se eleva entre el 20 y el 40% a partir de los 70 años, como índices anuales, y por 10.000 personas de estudio estadístico.

Un dato que es preciso consignar es la intolerancia a la lactosa, más frecuente de lo que parece y que conduce a una baja ingesta de lácteos y de calcio.

En Canadá, p.ej., la población de etnia blanca presenta el trastorno en un 8%. Pero la indígena puede llegar hasta el 60%. Gran Bretaña no sobrepasa el 5% y Finlandia mantiene un 16%, Alemania un 14% y España oscila entre el 14 y el 36%. Hay regiones de África y China que superan el 80%. Y Suecia y Dinamarca no alcanzan el 3%.

Los síntomas de intolerancia son ampliamente conocidos: dolor abdominal, flatulencia, heces acuosas y diarreas. En general, se producen gases (H_2), agua, ácido láctico, ácidos grasos de cadena corta, y todo ello impone un efecto osmótico que conduce a la contracción y evacuación rápida.

Fue el ruso Metchnikov, Premio Nobel de 1909, quien descubrió que la fermentación de la lactosa, producción de ácido láctico y coagulación proteica conducen a un género de lácteos –yogur– que han reducido considerablemente la lactosa y son fácilmente tolerados.

Riesgo de osteoporosis

Debemos tener en cuenta una serie de factores:

- Mujer con edad superior a los 50 años.
- Varón con edad superior a los 65 años.
- Antecedentes familiares de osteoporosis.
- Menopausia o anulación ovárica antes de los 45 años.
- Antecedentes de amenorrea de larga duración.
- Pérdida de estatura superior a 2,5 cm en los últimos cinco años.
- Fracturas óseas después de los 50 años de edad.
- Delgadez o constitución débil.
- Extirpación parcial de órganos digestivos: estómago, intestino.
- Tratamiento prolongado con anticonvulsivantes o corticoides.
- Afecciones de tiroides o paratiroides.
- Alergia a los lácteos.

El diagnóstico resulta sencillo, mediante la medida de la densidad ósea, con cifras de normalidad establecidas para cada técnica y población.

Se considera osteopenia una desviación del 1 al 2,5 sobre la normalidad. Osteoporosis, cuando un mayor aumento de la desviación se complica con fracturas.

Prevención y tratamiento

La prevención primaria consiste en aportar todos los factores enumerados

para que el desarrollo de la masa ósea sea correcto y suficiente.

Secundaria es vigilar y tratar precoz y adecuadamente las situaciones de pérdida.

Y la terciaria, una vez establecida, es evitar las fracturas que complican la situación.

Es de primordial importancia una dieta correcta, con aporte de:

- 1 gramo/diario de calcio durante los periodos de crecimiento.
- 1,5 gramos/diarios durante los tiempos de embarazo, lactancia y menopausia.
- 1,5 gramos/diarios en situaciones de inmovilización o malabsorción.

No se debe olvidar que los lácteos son la principal fuente de calcio en la dieta:

- 100 gramos de leche → 130 mg de Ca^{++}.
- 100 gramos de yogur→ 150 mg de Ca^{++}.
- 100 gramos de queso → de 275 a 1.200 mg de Ca^{++}.

El aporte normal de calcio en la dieta debe oscilar entre 800-1.200 mg/día. Y hemos de recordar que la relación calcio/fósforo es de 10/6 en el hueso.

También es recomendable conocer que el agua mineral alta en Ca^{++} es recomendable, así como que el alcohol debe consumirse en cantidades moderadas que no sobrepasen los 30 gramos/día. Y la cafeína, a partir de dos tazas de café concentrado diarias, puede tener efectos de descenso en la masa mineral ósea, sobre todo en la edad avanzada.

Los hábitos de vida, en los que se incluye la actividad física habitual, son importantes, ya que aumentan la formación de colágeno, estimulan la secreción de calcitonina y aumentan la mineralización del hueso.

No podemos ignorar tampoco la importancia de una ración proteica adecuada en la dieta, la presencia de ácidos grasos ω-3, con su carácter anti-inflamatorio, y el ácido oleico de nuestro aceite de oliva.

En general, es preciso un aporte calórico adecuado; una presencia proteica de 1-1,5 gramos/kilogramo de peso/día, de alto valor biológico. Evitar la presencia excesiva de fitatos y oxalatos, que precipitan con el calcio, no exagerar la presencia de fósforo y mantener la vitamina D en una tasa de 400 UI diarias.

En cuanto a la terapéutica farmacológica, hay que tener en cuenta múltiples factores, ya que la terapia hormonal sustitutiva puede tener serias complicaciones.

En general, el aporte de calcio, más vitamina D y calcitonina, es el tratamiento más inocuo y utilizado, sobre todo en la osteoporosis senil.

Bibliografía recomendada

Aranata J. Hábitos de alimentación y salud. Instituto Omega-3 de la Fundación Puleva. 2002; 21.

Bruyere O, De Cock C, Mottet C, Neuprez A, Malaise O, Reginster JY. Low dietary calcium in European postmenopausal osteoporotic women. Public Health Nutr 2008, apr.; 15; 1-4.

Carbonell MD. Planificación de dietas hospitalarias. En: Hernández M, Sastre A (eds). Tratado de nutrición. Madrid. Díaz de Santos. 1999; 643-53.

Cashman KD. Calcium intake, calcium bioavailability and bone health. Br Journ Nutr 2002; 87 (supp. 2):169-77.

Comunidad Europea. Dieta y osteoporosis. Tactis Publicidad. Madrid 1993.

Cruz Cruz, J. Alimentación y cultura. EUNSA. Pamplona; 1991; 143-68.

Díaz Curiel M, Gil Hernández A, Mataix Verdú J. Nutrición y salud ósea. Eds. Puleva Food. Granada. 2004.

García Olmedo F. Entre el placer y la necesidad. Crítica. Barcelona. 2001.

Guarner F, Malagelada JR. Gut flora in health and disease. Lancet 2003, feb. 8; 361 (9.356): 512-9.

Guéguen L, Pointillart A. The bioavailability of dietary calcium. J Am Coll Nutr 2000; (Supp. 2):S119-36.

Heaney RP. Calcium, dairy products and osteoporosis. J Am Coll Nutr 2000; 19 (Supp. 2): 83-5.

ILSI. Concepts of functional foods. ILSI. Bruselas, 2002.

López Nomdedeu C, Villarino A, Martínez Álvarez JR. Osteoporosis. El panel de la dieta en su prevención. Comunidad Europea. Tactis Publicidad (eds.). Madrid 1993.

Mateos JA. Probióticos en salud humana: presente y futuro. Yogur vivo. Barcelona. Ergon (eds.) n.º 9. Enero-marzo 2001; 14-8.

Muriana FJ. Efectos anticancerígenos de los ácidos grasos ω-3 y oleico. En: Mataix J, Gil A. (eds.). Libro blanco de los ω-3. Instituto ω-3. Puleva Food. Granada 2005; 111-26.

Palou A, Serra F. Perspectivas europeas sobre los alimentos funcionales. Aliment Nutr Salud 2000; 3:76-90.

Rapado A, Castrillo JM. Metabolismo del calcio. En: Hawkins FG, H. Dpto. Calle. Oteo (edit.). Madrid 1974.

Sakamoto W, Nishihira J, Fujie K, Lizuka T, Handa H, Ozaki M, Yukawa S. Effect of coffee consumption on bone metabolism. Bone 2001; 28:332-6.

Sastre Gallego A. Nuevos alimentos. En: Serrano Ríos M, Sastre Gallego A, Cobo Sanz JM (eds.). Tendencias en alimentación funcional. Danone. You and Us edit. 2005; 1-14.

Serrano Ríos M, Sastre Gallego A, Cobo Sanz JM. Tendencias en alimentación funcional. You and Us. Instituto Danone; 2005; 1-14.

Tucker KL, Chen H, Hannan MT, Cupples LA, Wilson PW, Felson D, Kiel DP. Bone mineral density and dietary patterns in older aldust: the Framingham Osteoporosis Study. Am J Clin Nutr 2002; 76:245-52.

Turner RT. Skeletal response to alcohol. Alcohol Clin Exp Res 2000; 24:1.693-701.

Von Haller. Los grandes descubrimientos en el campo de la alimentación. Espasa Calpe. Madrid. 1965.

Wollowski I, Rechkemmer C, Pool-Zobel BL. Protective role of probiotics and prebiotics in colon cancer. Am J Clin Nutr 2001 Feb; 73 (2 supp.):4.515-55.

Lípidos funcionales de la dieta

Dr. F. Javier Fontecha Alonso

Los lípidos de nuestra dieta (es decir, las grasas y aceites) constituyen, junto con las proteínas y los carbohidratos, los componentes más importantes de los alimentos que consumimos ya que, además de ser una fuente excelente de energía, actúan como bloques de construcción de nuestras membranas celulares, y desempeñan un papel clave en la regulación de numerosas funciones biológicas. Los lípidos aportan numerosos compuestos bioactivos como los ácidos grasos, algunos de ellos esenciales (ω-3 y ω-6), que se metabolizan en prostanoides y eicosanoides, sustancias con actividad similar a hormonas que regulan muchas de las funciones corporales. Otros lípidos actúan como portadores de vitaminas liposolubles como la vitamina A, D y E. Además, las grasas y aceites desempeñan un papel clave en la palatalabilidad y calidad sensorial de los alimentos, ya que contribuyen a su textura y sabor y con frecuencia son los precursores de los principales compuestos del aroma. Por contra, los lípidos más insaturados pueden sufrir procesos oxidativos y ser la principal causa de malos sabores y rancidez, que repercuten negativamente en la vida útil de los alimentos.

Actualmente, los consumidores están preocupados por el contenido graso de los alimentos debido a las evidencias clínicas y epidemiológicas que indican que las dietas excesivamente ricas en grasas saturadas son perjudiciales para la salud debido a su asociación con la obesidad y enfermedades cardiovasculares. Sin embargo, durante las últimas décadas, se han logrado avances científicos notables en nuestra comprensión de cómo los ácidos grasos de la dieta influyen en la salud humana, lo que ha conducido a constatar que es importante diferenciar las grasas y su composición en ácidos grasos saturados (AGS), monoinsaturados (AGMI) y poliinsaturados (AGPI). Los AGS son estructuras lineales de átomos de carbono unidos por enlaces simples que abundan en los animales terrestres, especialmente en los mamíferos, así como en aceites vegetales como los de coco y palma. Los AGMI contienen un doble enlace, y su principal representante es el ácido oleico (*cis* 18:1 n-9) presente en casi todas las grasas animales y en algunos aceites vegetales, especialmente en el aceite de oliva, donde puede alcanzar hasta un 80%. Por otro lado los AGPI contienen más de un doble enlace y se clasifican en dos grupos: los AGPI n-6 y los n-3. La mayoría de los ácidos grasos pueden ser sintetizados por los mamíferos a partir de los hidratos de carbono de la dieta, pero otros, como el ácido linoleico (LA, 18:2 n-6) y el ácido alfa-linolénico (LNA, 18:3 n-3), no pueden ser sintetizados de forma endógena, y por tanto se deno-

minan "esenciales" (AGPI-E), ya que deben ser obligatoriamente ingeridos a través de los alimentos. Los AGPI n-6 derivan del LA, ampliamente distribuido en las plantas, principalmente en los aceites de semillas vegetales como el maíz, girasol y soja. Es precursor del ácido araquidónico (AA) sintetizado en los mamíferos, y por lo tanto, presente en los alimentos de origen animal. Por otro lado, los AGPI de la serie n-3 derivan del LNA, que es predominante en plantas de hoja verde oscuro y en los aceites de semillas de lino, colza, nueces, grosella y en la soja. A partir de éste último se sintetizan los ácidos eicosapentaenoico (EPA, 20:5 n-3) y docosahexaenoico (DHA, 22:6 n-3), que también pueden ser ingeridos mediante dietas ricas en animales marinos y algas, y aceites de pescado. El consumo de una pequeña cantidad de LA (alrededor de un 2% de la energía total) y de LNA (alrededor del 0,5% de la energía total) es suficiente para cubrir las necesidades de ácidos grasos esenciales en el humano adulto.

Los ácidos grasos poliinsaturados esenciales (AGPI-E) fueron descritos por primera vez por Burr y Burr en 1930 y designados como vitamina F. Por otra parte, los poliinsaturados no esenciales (AGPI-NE) son aquellos que pueden ser sintetizados metabólicamente a partir de unidades simples de acetato, aunque la síntesis de AGPI-NE altamente insaturados, es decir, 20:3 y 20:4 n-9 y n-7 a partir de los AGPI-E de la dieta, es mínima y sólo se pueden detectar pequeñas cantidades en los lípidos de almacenamiento y fosfolípidos de la membrana celular. Estos ácidos grasos n-9 y n-7 no pueden sustituir las funciones de membrana o bioquímicas que se asocian con los AGPI-E n-3 y n-6 (Vergroesen, 1988). La conexión de los AGPI-E y NE con sustancias lipídicas bioactivas que actúan como intermediarios metabólicos (prostanoides y eicosanoides) fue descubierta por Bergstrom *et al.*, en 1964.

La composición de los AGPIs en las membranas se puede modificar por la dieta y por la alteración de la desaturación celular y las reacciones de acilación (figura 1). Tanto los AGPI-E como NE de la dieta pueden ser desaturados y elongados en ácidos grasos poliinsaturados de larga cadena (AGPI-LC). En el metabolismo de los AGS de la dieta (16:0 y 18:0), el primer doble enlace se introduce por la $\Delta 9$ desaturasa y establece la familia de ácidos grasos 16: l n-7 y 18: l n-9, respectivamente. El paso siguiente de desaturación (desaturasa $\Delta 6$) puede introducir un doble enlace en n-7, n-9, n-6, ó n-3. La $\Delta 6$ desaturasa es la enzima limitante y está regulada en su activación o inhibición por la presencia del propio sustrato. Este papel regulador de la $\Delta 6$ desaturasa es clave, ya que va a influir en la composición de los AGPI de la membrana y en la posterior formación de los compuestos lipídicos bioactivos formados (eicosanoides).

En una dieta rica en AGPI-CL, es decir, 20:4 n-6, 20:5 n-3, 22:6 n-3, la conversión de los ácidos grasos 18:2 n-6, 18:3 n-3, 18:l n-9, y 16:l n-7 en ácidos grasos más insaturados se encuentra inhibida. Se ha demostrado repetidamente que altos niveles de 20:5 n-3 y/o 22:6 n-3 en la dieta disminuyen las concentraciones del ácido araquidónico (AA) en los fosfolípidos, lo que ocurre a través de la

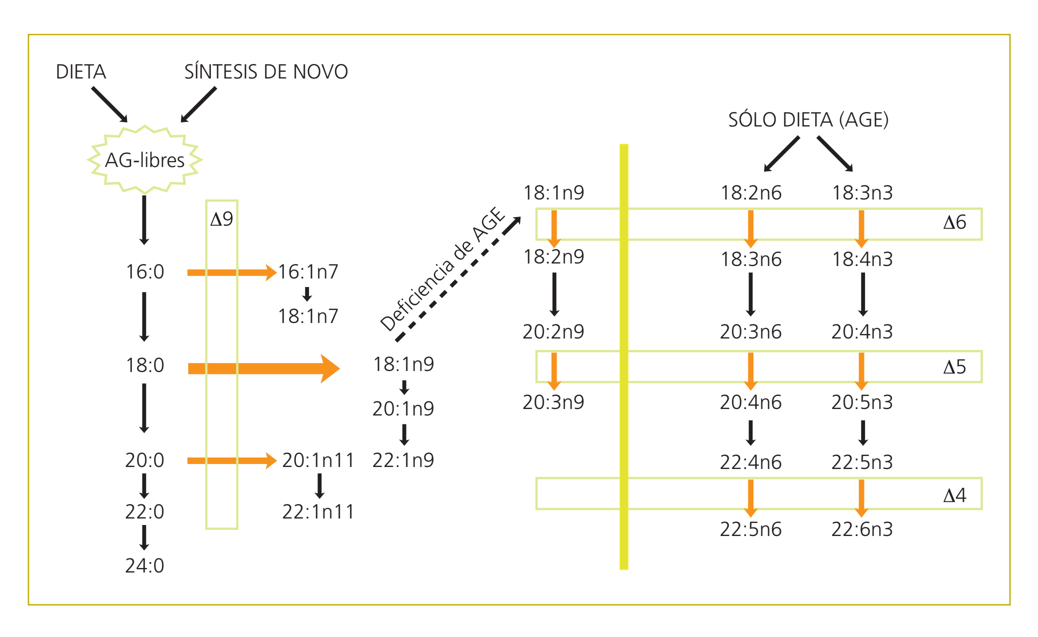


Figura 1. Metabolismo de los ácidos grasos poliinsaturados esenciales (AGE) y no esenciales de la dieta.

inhibición de la Δ6 desaturasa. Esto es debido a que, como se ha indicado, las vías n-6 y n-3 están vinculadas, puesto que ambas compiten por las mismas enzimas desaturasas y elongasas, sin embargo, estas enzimas parecen dar preferencia a la ruta n-3 sobre la n-6 (Goyens *et al.*, 2006). Esto tiene gran relevancia dado que los eicosanoides derivados de AA son generalmente pro-inflamatorios, mientras que los derivados de los n-3 tienden a inhibir la agregación plaquetaria y a ser antiinflamatorios (figura 2).

Experiencias realizadas con animales alimentados con una dieta libre de grasa o bien sólo con grasa saturada, los lípidos de sus tejidos disminuyen en AGPI n-3 y n-6 y acumulan productos de las series n-7 y -9 como 20:3 n-9 y 20:4 n-7. Cuando se incluyen ácidos grasos esenciales n-3 y n-6 en la dieta, los AGPI-NE son rápidamente sustituidos por AGPI-E en la posición sn-2 de los fosfolípidos y en los lípidos de reserva. Posteriormente estos AGPI-E servirán como sustrato en la formación de eicosanoides por la acción inicial de las enzimas ciclooxigenasas y/o lipoxigenasas que entran en competencia en su acilación al igual que ocurría con la desaturasa Δ6.

Así, un consumo moderado de ácidos grasos n-3 de cadena larga produce incrementos en la concentración de estos ácidos grasos en el plasma, las plaquetas, los glóbulos rojos, pulmón, riñón, hígado, corazón, tejido adiposo, el cerebro, los macrófagos, la retina, los nervios y los vasos sanguíneos (Vanden Heuvel, 2004).

Dado que los ácidos grasos n-3 reemplazan los n-6 de los lípidos de membrana, el contenido en AA disminuye, y debido a la competencia citada entre la ciclooxigenasa y la lipoxigenasa se pro-

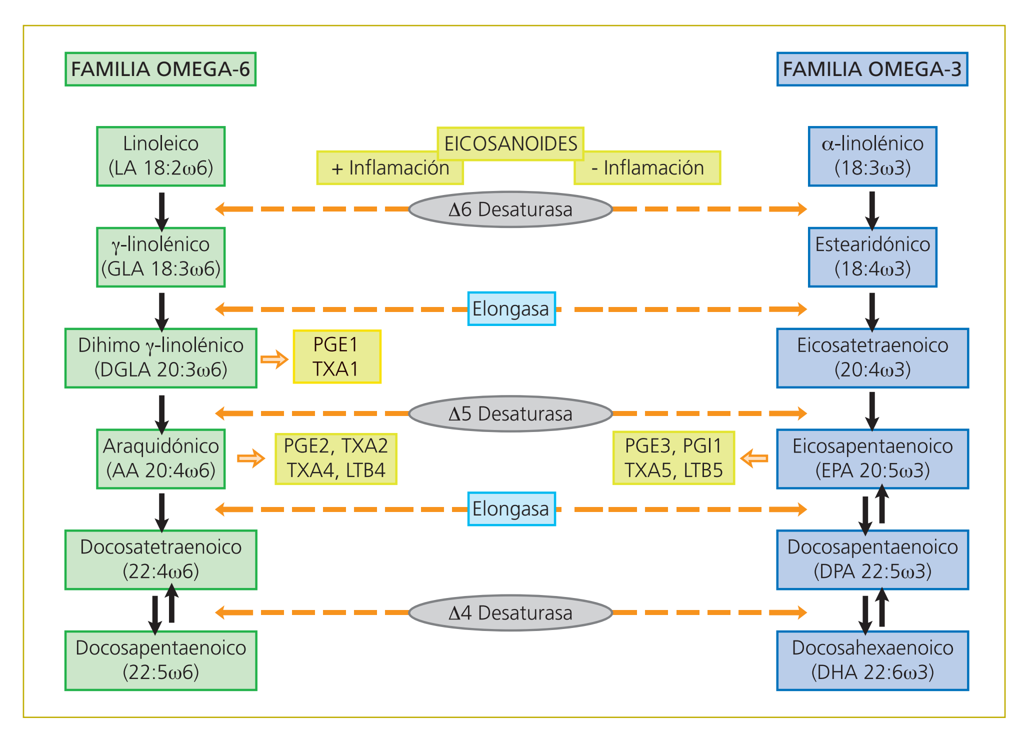


Figura 2. Formación de eicosanoides a partir de ácidos grasos esenciales.

duce una disminución en la producción de prostanoides de la serie-2, como el tromboxano A2 (TXA2) y prostaglandina E2 (PGE2), potentes estimuladores de la agregación plaquetaria y la vasoconstricción arterial. Por ello, los AGPI y especialmente los ácidos grasos n-3 desempeñan un papel importante en la homeostasis vascular así como en las patologías vasculares y pueden proteger contra las arritmias cardíacas.

Con respecto a la relación grasa-salud y la nutrición, la industria agroalimentaria ha respondido mediante el desarrollo de nuevos productos con una composición lipídica nutricionalmente mejorada. Así, recientemente se ha anunciado la disponibilidad de emplear la declaración de propiedades saludables en la reducción del riesgo de enfermedad coronaria para aquellos alimentos convencionales que contienen altos niveles de los ácidos grasos omega-3, α-linolénico (18:3 n-3, LNA), eicosapentaenoico (20:5 n3, EPA) y docosahexaenoico (22:6 n-3, DHA).

Por otra parte, cada vez más evidencias científicas indican que los ácidos grasos y otros componentes lipídicos derivados, pueden mediar en eventos celulares críticos, incluyendo la activación y expresión de los genes, y la regulación de la señalización celular.

El colesterol es quizá el compuesto lipídico presente en nuestra dieta que ha sido el objetivo de la mayoría de los ataques por su relación con enfermedades cardiovasculares (CVD), sin embargo, es un componente esencial para nuestro

metabolismo biológico. No es esencial en el mismo sentido que los ácidos grasos esenciales ya que puede ser sintetizado por nuestro organismo, pero constituye un 0,2% del peso corporal, del cual el 33% se localiza en el cerebro y sistema nervioso, donde su función no es completamente conocida más allá de su función como aislante térmico. Otro tercio se localiza en el músculo como componente estructural, donde su contenido se incrementa con la edad. Se localiza en todas las membranas celulares junto a los fosfolípidos y es además el precursor de la vitamina D_2, ácidos biliares, hormonas adrenocorticales y sexuales. Por ello, el colesterol es una de las sustancias biológicas más importantes de nuestro organismo.

Aunque durante mucho tiempo se ha creído que el colesterol alimentario elevaba el nivel de colesterol sérico, los estudios clínicos coinciden en señalar que la absorción del colesterol de la dieta (colesterol exógeno) es muy ineficiente. Es decir, el consumo de alimentos ricos en colesterol no presenta efectos significativos sobre la relación de lipoproteínas plasmáticas LDL y HDL, cuyo nivel, entre otros factores, depende principalmente de la composición en ácidos grasos de los lípidos de la dieta (McNamara, 2000). Hoy en día, es bien conocido que el organismo de un individuo sano cuenta con mecanismos de regulación del colesterol sérico muy finos, donde una ligera señal de aumento detiene su producción en el hígado, por lo que el colesterol sérico se afecta de forma muy limitada por el nivel de colesterol de la dieta. Conviene resaltar que, además de la dieta, hay numerosos factores implicados en la regulación de los niveles de colesterol en suero sanguíneo, entre los que la tensión nerviosa, actividad física y el estado emocional juegan el papel más relevante (Cooper *et al.*, 1992).

Sin embargo, algunos nutricionistas y en particular muchos consumidores (influidos por ciertos tipos de publicidad) demandan productos libres de colesterol, lo que fuerza a los fabricantes a producir alimentos que contengan tan poco colesterol como sea posible. Con este fin, en algunas legislaciones se obliga a que el contenido en colesterol figure en la información nutricional de los alimentos.

Metabolismo de los ácidos grasos

Los ácidos grasos de la dieta tienen la singular habilidad de incorporarse intactos al tejido celular y por tanto alterar su composición lipídica, a diferencia de las proteínas y ácidos nucleicos, por lo que desempeñan un papel fundamental en la nutrición. El desarrollo en el conocimiento de las interacciones entre los ácidos grasos y cómo afectan al metabolismo y salud del individuo es un aspecto crítico a la hora de determinar la composición lipídica de nuestra dieta.

La mayor parte de las grasas alimentarias se suministran en forma de triacilglicéridos (TAG), deben ser extensivamente hidrolizados por la acción de las lipasas lingual, gástrica y pancreática, estereoespecíficas de los enlaces sn-1 y sn-3 a sus compuestos primarios, los ácidos grasos y monoacilglicéridos derivados, que permiten que su absorción se produzca de una manera más eficaz.

En general, los ácidos grasos con longitudes de cadena inferiores a 14 átomos de carbono entran directamente en el sistema de la vena porta y son transportados hacia el hígado. Los ácidos grasos con 14 o más átomos de carbono se vuelven a esterificar dentro del enterocito y entran en circulación a través de la ruta linfática en forma de quilomicrones. Los ácidos grasos son transportados en la sangre como complejos de albúmina o como lípidos esterificados en las lipoproteínas. Las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) son partículas de gran tamaño ricas en TAG que se producen en el hígado a partir de la grasa endógena, a diferencia de los quilomicrones, que transportan grasa exógena. Las VLDL son los principales portadores de TAG que también son hidrolizadas por la lipasa de lipoproteínas y proporcionan ácidos grasos a los tejidos adiposo y muscular. Las lipoproteínas de baja densidad (LDL) son los productos finales del metabolismo de las VLDL. Su núcleo está formado principalmente por ésteres de colesterol y su superficie sólo presenta un tipo de apolipoproteína, apoB. Cerca del 60-80% del colesterol plasmático es transportado por las LDL. Los valores medios de LDL varían entre distintas poblaciones debido a factores genéticos y ambientales, siendo sin embargo la alimentación el principal factor determinante de estos valores.

Las lipoproteínas de alta densidad (HDL) transportan al hígado el 15-40% del colesterol del plasma. Se forman en el torrente circulatorio a partir de precursores generados en el hígado y en el intestino. La principal apolipoproteína de las HDL es apoA-1. Estudios epidemiológicos muestran que altas concentraciones de HDL (superiores a 60 mg/dl) tienen una carácter protector contra las ECV (como la cardiopatía isquémica e infarto de miocardio). Bajas concentraciones de HDL (por debajo de 35 mg/dl) suponen un aumento del riesgo de estas enfermedades, especialmente para las mujeres. Para elevar los valores de HDL se recomienda la realización de ejercicio físico y evitar en lo posible el consumo de alimentos ricos en AGT.

Las autoridades sanitarias de los países industrializados aseguran que existe una relación clara entre el consumo de grasas saturadas y colesterol con las enfermedades crónicas coronarias y la obesidad (FAO/ WHO, 2003). Estas recomendaciones están basadas fundamentalmente en los trabajos realizados hace 50 años que asumían que una dieta rica en grasas saturadas y colesterol eran los factores únicos para aumentar el colesterol sérico implicado en el desarrollo de aterosclerosis (Keys *et al.*, 1957). La hipótesis "dieta-corazón", desarrollada en esos momentos para evitar el avance de las enfermedades cardiovasculares (CVD) y que coloquialmente ha llegado hasta nuestros días como "hipótesis lipídica", se basa en que las plaquetas y las arterias humanas contienen colesterol, por lo que dietas ricas en colesterol incrementarían el colesterol sérico (CS) desencadenando las CVD. Las grasas animales, entre las que se encuentra la grasa láctea, se consideraban factores aterogénicos muy potentes y se recomendaba evitar en lo posible su consumo. En este contexto, se iniciaron relevantes estudios encuadrados en la denominada epidemiología cardiovascular, representada

por el "Estudio Framingham" y el "Estudio de los Siete Países", entre otros (Kannel *et al.*, 1970; Keys *et al.*, 1980). Las conclusiones obtenidas de los resultados de estos estudios junto con los trabajos clínicos y epidemiológicos desarrollados durante las últimas décadas, complementados por los avances analíticos, han permitido empezar a comprender el metabolismo de los lípidos de la dieta y su papel en la salud, lo que ha puesto en duda las hipótesis lipídicas anteriormente citadas.

Por otra parte, se reconoce la importancia de utilizar las relaciones entre los indicadores de CVD. La relación "HDL-colesterol/LDL-colesterol" o bien "HDL-colesterol/colesterol total" pueden ser utilizadas con éxito como indicadores de riesgo CVD. El consumo de AGS produce un incremento tanto de LDL como de HDL-colesterol por lo que la relación HDL-colesterol/LDL-colesterol no sufre grandes alteraciones. No obstante, el consumo de ácidos grasos *trans* presentes en aceites vegetales hidrogenados disminuye significativamente la relación HDL/LDL-colesterol (Maijala, 2000). En lo que respecta a la grasa láctea, no existe ninguna evidencia científica clara en cuanto a la incidencia negativa del conjunto de los AGS, ni tampoco se ha podido demostrar fehacientemente una correlación positiva entre el consumo de leche y productos lácteos y el incremento de CVD (Steijns, 2008). Sin embargo, el mensaje de consumir productos con reducido contenido en grasa sigue vigente, con el consiguiente descenso en el consumo de leche entera en las poblaciones industrializadas y el desarrollo de productos lácteos donde su grasa ha sido sustituida por aceites vegetales o de pescado. No obstante, algunos autores de reconocido prestigio mantienen que una dieta baja en grasa saturada no es la mejor para evitar CVD (German y Dillard, 2004; Ravnskov, 1999). Estos autores inciden en la importancia metabólica de incorporar en la ingesta todos los tipos de AG (AGS, AGMI, AGPI), ya que todos forman parte esencial de nuestros tejidos, órganos y membranas celulares, y han sugerido el papel de los AGS como fuente energética preferente del corazón. Además, ha sido demostrado que en circunstancias de bajo aporte de AGS en la dieta o dietas ricas en carbohidratos, el organismo sintetiza de novo, a partir de los carbohidratos, los AG que necesita, siendo el ácido palmítico (C16:0) el que se sintetiza en mayor medida. Este tipo de dietas provocan un aumento muy importante en el indicador de riesgo cardiovascular colesterol total/HDL-colesterol (Mensink *et al.*, 2003.) y un incremento en el contenido de TAG en plasma (Dreon *et al.*, 1999; Krauss *et al.*, 2006), y disminución de concentraciones de HDL, con resultado final de resistencia a la insulina (Howard *et al.*, 1998) y alteración del metabolismo de lipoproteínas (Berneis y Krauss, 2002).

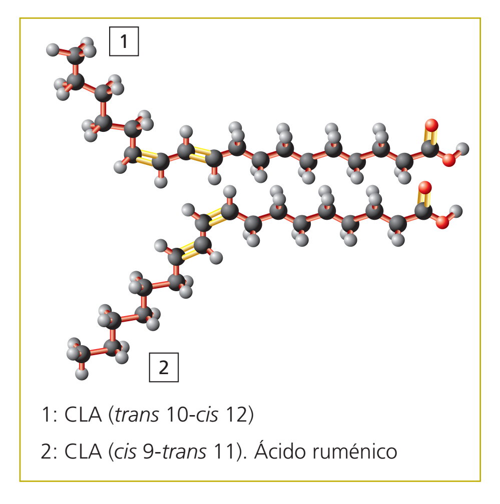
Sustituir los ácidos grasos saturados tanto por ácido oleico como por ácido linoleico baja los niveles de colesterol en el suero. En muchos estudios específicos no fue posible determinar si lo que producía la reducción del colesterol sérico era la adición del ácido oleico y/o linoleico, o la disminución de la ingestión de ácidos grasos saturados. Las ecuaciones predictivas atribuyen los cambios del co-

lesterol sérico a cambios en los ácidos grasos saturados y poliinsaturados, mientras que se ha observado que el ácido graso monoinsaturado (oleico) tiene un comportamiento neutro o un menor efecto en la disminución del colesterol (Keys, Anderson y Grande, 1957; Hegsted *et al.*, 1993).

Ácido linoleico conjugado (CLA)

Los efectos biológicos sobre la salud del consumidor del ácido linoleico conjugado (18:2, CLA) también han recibido considerable atención recientemente.

El CLA es una mezcla de isómeros posicionales y geométricos del ácido linoleico, que se encuentran de forma predominante en productos derivados de rumiantes. Se forman debido a los procesos de biohidrogenación bacteriana de los AGPI de la dieta por los microorganismos presentes en el rumen. El contenido de CLA en la leche varía considerablemente, pero puede constituir alrededor del 0,6% del total de ácidos grasos. El isómero *cis*-9, *trans*-11 C18:2 es el más abundante y representa aproximadamente el 75% del total de CLA. Otros isómeros del CLA están presentes en pequeñas cantidades, como el *trans*-7, *cis*-9 C18:2 (5-10%) y *trans*-10, *cis*-12 C18:2 (0,5%), y presentan diferentes efectos biológicos (figura 3). Desde los primeros estudios que demostraban el efecto anticancerígeno del CLA, por la inhibición de tumores epiteliales en animales de experimentación (Ha *et al.*, 1987), el CLA y en particular el isómero mayoritario *cis*-9, *trans*-11 C18:2 denominado ácido ruménico (RA), ha constituido el objetivo de multitud de estudios que determinan sus propiedades bioquímicas y fisiológicas (Parodi, 2008). Destacan los resultados de estudios *in vitro* y en modelos animales que sugieren que el RA es responsable de procesos antiaterogénicos y anticancerígenos, así como un gran número de otros efectos potencialmente beneficiosos para la salud humana (Ip *et al.*, 2003; Parodi, 2004; Battacharya *et al.*, 2006; Yurawecz *et al.*, 2006). La información disponible sobre los efectos del CLA en el metabolismo de células cancerígenas en cultivo, así como su actividad anti-proliferativa y pro-apoptótica (Ochoa y col., 2004), hacen del CLA un potencial agente muy interesante para una posible terapia del cáncer. Así, un reciente estudio prospectivo sugiere que una ingesta elevada de CLA mediante el consumo de productos lácteos con alto contenido en grasa puede reducir el riesgo de cáncer colo-rectal (Larsson *et al.*, 2005).



1: CLA (*trans* 10-*cis* 12)

2: CLA (*cis* 9-*trans* 11). Ácido ruménico

Figura 3. Configuración del ácido linoleico conjugado.

Son muchos los posibles mecanismos metabólicos implicados en esta actividad anticancerígena del CLA. Se ha sugerido que el CLA compite con el ácido araquidónico (C20:4) en la reacción de la ciclooxigenasa, lo que reduce la concentración de prostaglandinas y tromboxanos de la serie 2 (Akahoshi *et al.*, 2004). El CLA puede suprimir la expresión de genes de la ciclooxigenasa y reducir la liberación de citoquinas pro-inflamatorias tales como TNF-alfa e interleukina en animales (Akahoshi *et al.*, 2004). El CLA también parece activar los factores de transcripción PPARs, reducir el paso inicial en la activación del NF-kappa B y por tanto reducir las citoquinas, moléculas de adhesión, y de otros tipos de moléculas inducidas por estrés (Cheng *et al.*, 2004).

Como se ha indicado, además del isómero mayoritario RA, otros isómeros de CLA se han asociado con diversos procesos metabólicos relacionados con la salud. Así el *trans*-10, *cis*-12 C18:2, ha alcanzado una gran relevancia por promover la pérdida de peso corporal (Belury, 2002; Pariza, 2004), aunque podría ser también el causante de la disminución en los niveles de glucosa e incrementos de resistencia a insulina plasmática (Riserus, 2002; Khanal y Dhiman, 2004). El *cis*-9 *cis*-11 C18:2 ha sido ensayado en cultivos celulares de cáncer de mama y parece comportarse como un agente bloqueador de estrógeno humano, mientras que el *trans*-9 *trans*-11 C18:2 parece ejercer un potente efecto inhibidor del crecimiento de células de cáncer de colon.

Aunque los estudios en humanos no son muy abundantes, en los últimos años se están realizando ensayos clínicos utilizando mezclas de isómeros de CLA. Así, Tricon *et al.* (2004) han demostrado que la incorporación a la dieta de personas sanas de una mezcla de isómeros de CLA (*cis*-9, *trans*-11 y *trans*-10, *cis*-12) afecta de forma positiva a la relación de los lípidos plasmáticos, especialmente el isómero *cis*-9, *trans*-11, que causa una reducción significativa en la concentración de colesterol total y de TAG. El papel del isómero *trans*-10, *cis*-12 en los ensayos realizados no parece ser tan positivo para los indicadores plasmáticos de enfermedades cardiovasculares. Sin embargo, en este ámbito, se necesita investigación adicional.

Ácidos grasos *trans* (AGT)

La presencia de ácidos grasos *trans* (AGT) en alimentos procede de dos fuentes bien diferenciadas. Por una parte, los originados de forma natural y que se encuentran en productos de rumiantes como la carne y la leche. Por otra parte, los originados industrialmente por la hidrogenación parcial de aceites vegetales y de pescado para obtener las propiedades funcionales necesarias para su aplicación en alimentación (grasas más sólidas, más plásticas y con más resistencia a la rancidez oxidativa) y que suelen encontrarse en las margarinas y grasas de repostería y aceites de fritura. En este proceso, un doble enlace puede cambiar de configuración *cis* a *trans* (isomerización geométrica) o cambiar de posición dentro de la cadena de átomos de carbono (isomerización posicional), de modo que los AGT contienen al menos un doble enlace con esta configuración. Los más frecuentes son los

AGMI, pero también pueden encontrarse isómeros diinsaturados.

Numerosos estudios epidemiológicos realizados desde la década de los 90 han proporcionado evidencias de una relación positiva entre ingesta de ácidos grasos *trans* producidos industrialmente y el incremento del riesgo de sufrir una enfermedad cardiovascular, ya que tienen influencia adversa sobre la relación de LDL/HDL. El perfil de estos isómeros de ácidos *trans* tiene una distribución tipo "gaus" con niveles altos de los isómeros del C18:1 *trans*-9, *trans*-10 y *trans*-11, muy diferente del perfil presente en la grasa de leche, donde el *trans*-11 (vacénico, VA) es el principal isómero *trans* presente, alcanzando más del 60% del total de isómeros *trans* (International Dairy Federation, 2005). Los efectos de las grasas que incluyen AGT de origen natural están todavía a debate, aunque los datos actuales son indicativos de estar a favor de éstas, principalmente por las diferencias citadas en el perfil de los ácidos *trans*-monoinsaturados (Mensink *et al.,* 2003; Weggemans *et al.,* 2004; Pfeuffer y Schrezenmeir, 2006; Mozaffarian *et al.*, 2006; Gebauer *et al.,* 2007; Chardigny *et al.,* 2008; Jakobsen *et al.,* 2008; Mozaffarian *et al.*, 2009; EFSA, 2010). Desde entonces, los diferentes países de la Comunidad Europea han financiado proyectos de investigación para conocer el contenido de AGT en los alimentos, niveles de consumo y los efectos en la población, al objeto de limitar su ingesta.

Kay *et al.* (2004) demostraron que aproximadamente el 90% del isómero *cis*-9, *trans*-11 CLA de la grasa de leche se produce por vía endógena en la glándula mamaria, con la participación de la delta-9-desaturasa a partir del VA, su precursor fisiológico. Se ha documentado además que esa conversión puede darse también en células de roedores (Santora *et al.*, 2000), cerdos (Glaser *et al.*, 2002) y humanas (Turpeinen *et al.*, 2002).

Quizá por esta razón, de la conversión de VA en CLA, no hay evidencias que demuestren que los ácidos *trans* de origen animal den lugar a un mayor riesgo de cardiopatía coronaria (Willett y Mozzaffarian, 2008) y que además el consumo medio en una dieta europea es bajo, con una contribución de alrededor del 0,7% del total energético. En esta misma línea, Tricon *et al.* (2006) demostraron que un aumento de la concentración de VA y *cis*-9, *trans*-11 CLA en la grasa láctea no se relaciona con efectos perjudiciales en la mayoría de las enfermedades cardiovasculares. Hay estudios que concluyen que la inclusión de grasa láctea en una dieta equilibrada podría resultar más beneficiosa que perjudicial (International Dairy Federation, 2007). Así, se han asociado a leches enriquecidas en ácido vacénico y ruménico efectos potencialmente positivos para la salud (Shingfield *et al.*, 2008). Por otra parte, Tyburczy *et al.* (2009) demostraron en modelos animales (hámsteres) que la incorporación de VA y *trans*-9 C18:1 a la dieta no influye de forma desfavorable sobre los parámetros hipercolesterolémicos. Sin embargo, trabajos recientes en modelos animales han evidenciado que grasa rica en ácidos *trans*-10 18:1 podría favorecer el aumento de triacilgliceroles en plasma, mientras que

la presencia de ácido vacénico y ruménico en grasa de leche podría incidir de forma positiva en ese parámetro (Anadón *et al.*, 2010).

Los diferentes organismos y agencias internacionales han emitido recomendaciones sobre la ingesta de AGT, pero no existen directivas europeas al respecto. En la Unión Europea sólo están regulados los preparados para lactantes y de continuación (141/2006/ CE), en la que se establece que el contenido en AGT no será superior al 3% del total de ácidos grasos. La OMS en 2003 recomienda que el consumo de AGT no supere el 1% del aporte energético total (2 g/día para una dieta de 2.000 kcal) y propone que en su lugar se aumenten los aportes dietéticos de grasas monoinsaturadas y poliinsaturadas. Desde entonces algunos países europeos han dado similares recomendaciones de ingesta de AGT (EFSA, 2009).

Recientemente se ha presentado una propuesta al Parlamento Europeo en la que se solicita que la Comisión limite el contenido máximo permisible de los AGT a un máximo del 2% del contenido total de grasas producidas industrialmente destinadas a productos alimenticios para consumo humano.

Lípidos de membrana

Aunque se pensaba que las membranas biológicas eran barreras inertes para proteger el interior celular, hoy en día se reconoce que son estructuras complejas y muy dinámicas compuestas fundamentalmente de lípidos y proteínas (figura 4). Su estado fluido depende principalmente de su composición lipídica y proporcionan el anclaje de muchos de los sistemas clave para el funcionamiento celular, incluyendo los canales iónicos transmembrana, receptores de

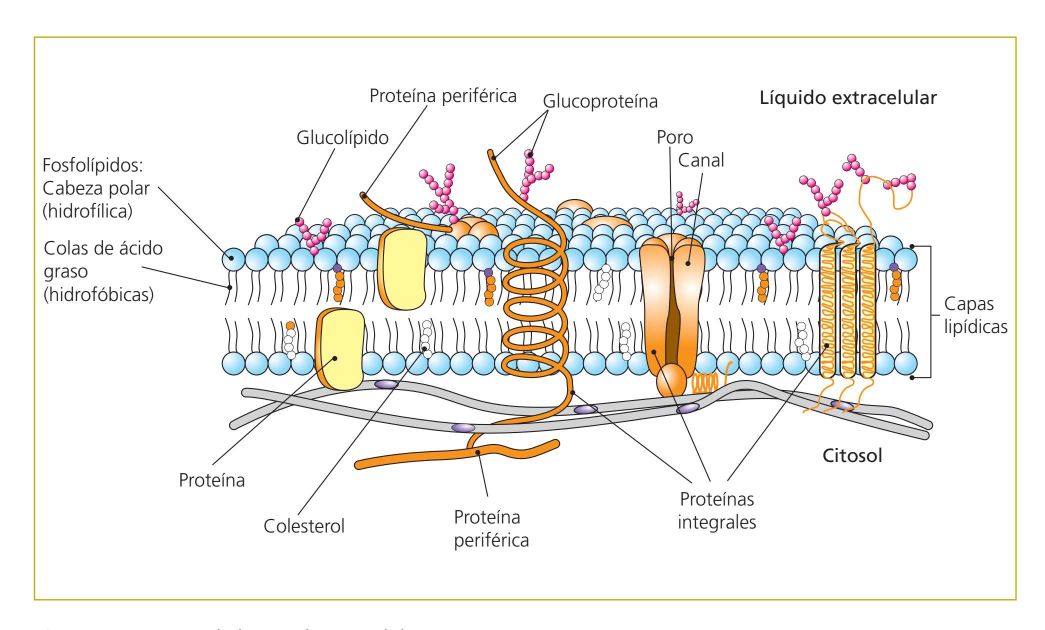


Figura 4. Esquema de la membrana celular.

neurotransmisores, señales de transducción, procesos inmunológicos e inflamatorios y, en el caso de las membranas mitocondriales, la cadena de transporte de electrones. Cambios en la composición lipídica de la membrana pueden llevar a alteraciones patológicas en varios de estos sistemas y se han relacionado con defectos en el normal desarrollo de órganos y sistemas como el nervioso, y provoca el desarrollo de enfermedades como la esquizofrenia.

Hay varios mecanismos conocidos que pueden conducir a la alteración de la composición de ácidos grasos de membrana e incluyen:

- Bajo nivel de consumo o de síntesis de AGPI esenciales.
- Disminución de la incorporación de ácidos grasos en los fosfolípidos.
- Aumento en la degradación de fosfolípidos.
- Aumento de la peroxidación lipídica.

Investigaciones recientes han demostrado que la presencia de AGPI n-6 y/o n-3 en las membranas del sistema nervioso de pacientes esquizofrénicos y depresivos es significativamente inferior que en sujetos normales. Estos cambios en los ácidos grasos de la membrana no sólo se han asociado con la severidad del síntoma sino que también proporcionan una base teórica en la predicción del efecto psicotrópico de la suplementación en la dieta con AGPI. Por lo tanto, es esencial la incorporación de estos ácidos grasos en una dieta equilibrada, en particular durante las primeras etapas del desarrollo del cerebro.

En la leche, la membrana del glóbulo graso está compuesta de los lípidos y proteínas de las células epiteliales de la glándula mamaria de la que proceden, e incluyen cantidades significativas de fosfolípidos (PLs) y colesterol. Aunque los PLs constituyen un porcentaje pequeño de los lípidos totales (0,5-1% en leche de vaca y 0,3% en leche humana) se encuentran altamente implicados en el metabolismo celular debido a su carácter lipofílico e hidrofílico. Entre los PLs presentes en el glóbulo graso, destacan la fosfatidilcolina (PC) 35%, fosfatidiletanolamina (PE) 30%, esfingomielina (SM) 25%, fosphatidilinositol (PI) 5% y fosfatidilserina (PS) 3% (Christie, 1995; Jensen, 2002).

Entre las actividades biológicas descritas para los PLs destacan su carácter antioxidante (Frede *et al.*, 1990; Saito e Ishihara, 1997), propiedades antimicrobianas y antivirales (Van Hooijdonk *et al.*, 2000), así como efectos protectores frente a la úlcera gástrica (Kivinen *et al.*, 1992a y b). Estudios recientes han demostrado que los PLs parecen desarrollar importantes funciones como agentes activos frente al cáncer de colon, frente a patógenos gastrointestinales y frente a enfermedades como Alzheimer, depresión y estrés (Spitsberg, 2005). Parecen además tener un efecto nutricional positivo en la reducción del riesgo de CVD (Pfeuffer y Schrezenmeir, 2001). Todo ello ha permitido considerar la membrana del glóbulo graso como un potencial nutracéutico.

El suero de mantequilla, también denominado mazada, es particularmente rico en PLs. La lipasa pancreática hidroliza los PLs de la dieta en lisofosfolípidos y áci-

dos grasos. Algunas de estas lisoformas de PLs se han descrito como altamente bioactivas, ya que inducen, mediante procesos surfactantes, la lisis de bacterias Gram-positivas. Estos efectos líticos han sido comprobados con PC, PE y sus lisoformas tanto en cultivos celulares como en ratas alimentadas con mazada en polvo (Sprong *et al.*, 1999). Además, se ha ensayado con éxito la inhibición del crecimiento de *L. monocytogenes* en ratas infectadas, mediante la aplicación de PC.

Entre los PLs, destacan por su importancia los esfingolípidos, que incluyen a esfingomielinas, cerebrósidos, globósidos y gangliósidos, así como a sus productos de digestión (ceramidas y esfingosinas). Todos ellos son moléculas de elevada actividad, con importantes efectos en la regulación celular y en los indicadores plasmáticos ya que reducen el nivel de LDL y elevan HDL-colesterol en suero (Kobayashi *et al.*, 1997). Son además componentes fundamentales en el mantenimiento de la estructura de la membrana (generan "microdominios"), que modulan el comportamiento de algunos receptores, como los del factor de crecimiento, y sirven como centros de unión para algunos microorganismos, toxinas microbianas y virus (Vesper *et al.*, 1999). Hay evidencia experimental de que el consumo de esfingolípidos inhibe los estados tempranos de cáncer de colon en ratones (Schmelz *et al.*, 2000). Además, los productos de digestión de los esfingolípidos (ceramidas y otras esfingo formas) son sustancias muy activas que regulan el crecimiento celular, su diferenciación y apoptosis, procesos que se pierden en células tumorales (Merrill *et al.*, 2001). Todos estos resultados avalan a los esfingolípidos como componentes con una elevada actividad funcional en alimentos.

Las esfingomielinas, que destacan por su localización en las membranas de las células plasmáticas y del tejido nervioso, representan un tercio de los PLs de leche bovina (Pfeuffer y Schrezenmeir, 2001) y un 38% de leche humana (Motouri *et al.*, 2003). Aunque ya se había descrito que la esfingomielina de la leche parecía estar relacionada con la regulación de la absorción de colesterol por las membranas de células intestinales (Chen *et al.*, 1992), más recientemente se ha comprobado que cuando la esfingomielina es incluida en la dieta incluso al 0,1%, reduce significativamente la absorción de colesterol en ratones (Eckhardt *et al.*, 2002). Los inmediatos precursores de esfingomielinas y glicoesfingolípidos, las ceramidas, se han propuesto como importantes agentes mediadores de las señales en cascada en procesos de apoptosis, proliferación y respuestas de estrés celular (Hannun y Obeid, 2002; Spiegel y Milstien, 2002).

No obstante, es conveniente indicar que la fracción de PLs no está suficientemente estudiada y que en la industria alimentaria se utiliza mayoritariamente como emulsionante, formando complejos con proteínas (McCrae, 1999).

Bibliografía recomendada

Akahoshi A, Koba K, Ichinose, F, Kaneko M, Shimoda A, Nonaka K, Yamasaki M, Iwata T, Yamauchi Y, Tsutsumi K, Sugano M. Dietary protein modulates the effect of CLA on lipid metabolism in rats. Lipids 2004; 39:25-30.

Anadón A, Martínez-Larrañaga MR, Martínez MA, Ares I, Ramos E, Gómez-Cortés P, Juárez M, De la Fuente MA. Acute oral safety study of dairy fat rich in *trans*-10 C18:1 versus vaccenic plus conjugated linoleic acid in rats. Food Chem Toxicol 2010; 48:591-8.

Battacharaya A, Banu J, Rahman M, Causey J, Fernandes G. Biological effects of conjugated linoleic acids in health and disease. Journal of Nutrition and Biochemistry 2006; 17:789-810.

Belury MA. Dietary conjugated linoleic acid in health: physiological effects and mechanisms of action. Annual Reviews of Nutrition 2002; 22:505-31.

Bergstrom S, Danielson H, Samuelson B. The enzymatic formation of prostaglandin E2 from arachidonic acid. Biochim Biophys Acta 1964; 90:207-10.

Berneis KK, Krauss RM. Metabolic origins and clinical significance of LDL heterogeneity. Journal of Lipid Research 2002; 43:1.363-79.

Burr GO, Burr MM. On the nature and role of the fatty acids essential in nutrition. J Biol Chem 1930; 86:587-621.

Chen H, Born E, Mathur SN, Johlin FC, Field FJ. Sphingomyelin content of intestinal cell membranes regulates cholesterol absorption. Evidence for pancreatic and intestinal cell sphingomyelinase activity. Biochemical Journal 1992; 286:771-7.

Cheng WL, Lii CK, Chen HW, Lin TH, Liu KL. Contribution of conjugated linoleic acid to the suppression of inflammatory responses through the regulation of the NF-kappaB pathway. Journal Agricultural Food Chemistry 2004; 52:71-8.

Christie WW. Advanced Dairy Chemistry-2. Lipids, 1-28. Ed. P.F. Fox Chapman and Hall, London. 1995.

Clifton PM, Keogh JB, Noakes M. *Trans* fatty acids in adipose tissue and the food supply are associated with myocardial infarction. Journal of Nutrition 2004; 134:874-9

Chardigny JM, Destaillats L, Malpuech-Brugère C, Moulin J, Bauman DE, Lock AL, Barbano DM, Mensink RP, Bezelgues JB, Chaumont P, Combe N, Cristiani I, Joffre F, German JB, Dionisi F, Boirie Y, Sébédio YL. Do *trans* fatty acids from industrially produced sources and from natural sources have the same effect on cardiovascular disease risk factors in healthy subjects? Results from the *trans* fatty acids collaboration (TRANSFACT) study. American Journal of Clinical Nutrition 2008; 87:558-66.

Cooper GR, Myers GL, Smith SJ, Schlant RC. Blood lipid measurements-variations and practical utility. Journal of the American Medical Association 1992; 267:1.652-60.

Directiva 2006/141/CE de la Comisión de 22 de diciembre de 2006 relativa a los preparados para lactantes y preparados de continuación y por la que se modifica la Directiva 1999/21/CE.

Dreon DM, Fernstrom HA, Williams PT, Krauss RM. A very-low-fat diet is not associated with improved lipoprotein profiles in men with a predominance of large, low-density lipoproteins. American Journal of Clinical Nutrition 1999; 69: 411-8.

Eckhardt M, Fewou SN, Ackermann I. Gieselmann V. N-glycosylation is required for full enzymic activity of the murine galactosylceramide sulphotransferase. Biochemical Journal. 2002; 368: 317-24.

EFSA. Draft Opinion of the Scientific Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies on a request from the Commission related to dietary reference values for fats, including saturated fatty acids, polyunsaturated fatty acids, monounsaturated fatty acids, *trans* fatty acids, and cholesterol (Request N.° EFSA-Q-2008-466). 2009.

EFSA. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition, and Allergies (NDA) Scientific Opinion on Dietary Reference Values for fats, including saturated fatty acids, polyunsaturated fatty acids, monounsaturated fatty acids, *trans* fatty acids, and cholesterol. The EFSA Journal 2010; 8:1.461.

FAO/WHO Joint FAO/WHO Expert Consultation. Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases. World Health Organization.

Geneva, Switzerland. WHO technical report series 2003; 916: 3-108.

Gebauer SK, Psota TL, Kris-Etherton PM. The diversity of health effects of individual *trans* fatty acid isomers. Lipids 2007; 42:787-99.

German JB, Dillard CJ. Saturated fats: what dietary intake? American Journal of Clinical Nutrition 2004; 80:550-9.

Glaser KR, Wenk C, Scheeder MR. Effects of feeding pigs increasing levels of C 18:1 *trans* fatty acids on fatty acid composition of backfat and intramuscular fat as well as backfat firmness. Archiv für Tierernährung 2002; 56:117-30.

Goyens PL, Spilker ME, Zock PL, Katan MB, Mensink RP. Conversion of -linolenic acid in humans is influenced by the absolute amounts of -linolenic acid and linoleic acid in the diet and not by their ratio. American Journal of Clinical Nutrition 2006; 84: 44–53.

Ha YL, Grimm NK, Pariza MW. Anticarcinogens from fried ground beef: heat altered derivatives of linoleic acid. Carcinogenesis 1987; 8:1.881-7.

Hannun YA, Obeid LM. The ceramide-centric universe of lipid-mediated cell regulation: stress encounters of the lipid kind. Journal Biological Chemistry 2002; 277:25.487-850.

Hegsted DM, Ausman LM, Johnson JA, Dallal GE. Dietary fat and serum lipids: an evaluation of the experimental data. American Journal of Clinical Nutrition 1993; 57:875-83.

Howard CJ, Collins RA, Sopp P, Brooke GP, Kwong LS, Parsons KR, Weynants V, Letesson JJ, Bembridge GP. T-cell responses and the influence of dendritic cells in cattle. Adv. Veterinary Science 1998; 41:275-88.

IDF-International Dairy Federation. *Trans* fatty acid: Scientific Progress and labelling. Bulletin of International Dairy Federation 393. Brusseles. Belgium. 2005.

IDF-International Dairy Federation (2007) The health benefits of milk and dairy products. Bulletin International Dairy Federation, 417. Brusseles. Belgium.

Jakobsen MU, Overvad K, Dyerberg J, Heitmann BL. Intake of ruminant *trans* fatty acids and risk of coronary heart disease. International Journal of Epidemioogyl 2008; 37:173-82.

Jensen RG. The composition of bovine milk lipids: January 1995 to December 2000. Journal of Dairy Science 2002; 85:295-350.

Kannel WB, Gordon T. The Framingham Study: an epidemiological investigation of cardiovascular disease. Washington (DC): US Government. 1970.

Kay JK, Mackle TR, Auldist MJ, Thomson NA, Bauman DE. Endogenous synthesis of *cis*-9, *trans*-11 conjugated linoleic acid in dairy cows fed fresh pasture. Journal of Dairy Science 2004; 87:369-78.

Keys A, Anderson JT, Grande F. Prediction of serum-cholesterol responses of man to changes in fats in the diet. Lancet 1957; 273:959-66.

Keys A. Seven countries: A multivariate analysis of death and coronary heart disease. Cambridge, Mass: Harvard University Press 1980; 1-381.

Khanal RC, Dhiman TR. Biosynthesis of conjugated linoleic acid (CLA): A review. Pakistan Journal of Nutrition 2004; 3:72-81.

Kivinen A, Salminen S, Homer D, Vapaatalo H. Gastroprotective effect of milk phospholipids, butter serum lipids and butter serum on ethanol and acetylsalicylic acid induced ulceds in rats. Milchwissenschaft 1992a; 47:573-5.

Kivinen A, Tarpila S, Salminen S, Vapaatalo H. Gastroprotection with milk phospholipids: a first human study. Milchwissenschaft 1992b; 47:694-6.

Kobayashi T, Shimizugawa T, Osakabe T, Watanabe S, Okuyama H. A long-term feeding of sphingolipids affected the level of plasma cholesterol and hepatic triacylglycerol but not tissue phospholipids and sphingolipids. Nutrition Research 1997; 17:111-4.

Krauss RM, Blanche PJ, Rawlings RS, Fernstrom HS, Williams PT. Separate effects of reduced carbohydrate intake and weight loss on atherogenic dyslipidemia. American Journal of Clinical Nutrition 2006; 83:1.025-31.

Larsson SC, Bergkvist L, Wolk A. High-fat dairy food and conjugated linoleic acid intakes in relation to colorectal cancer incidence in the Swedish Mammography Cohort. American Journal of Clinical Nutrition 2005; 82:894-900.

Maijala K. Cow milk and human development and well-being. Livestock Production Science 2000; 65:1-18.

McCrae CH. Heat stability of milk emulsions: phospholipid-protein interactions. International Dairy Journal 1999; 9:227-31.

McNamara DJ. Dietary cholesterol and atherosclerosis. Biochemica and Biophysica Acta 2000; 15.529:310-20.

Mensink RP, Zock PL, Kester ADM, Katan MB. Effects of dietary fatty acids and carbohydrates on the ratio of serum total to HDL cholesterol and on serum lipids and apolipoproteins: A meta-analysis of 60 controlled trials. American Journal of Clinical Nutrition 2003; 77:1.146-55.

Merrill AH Jr, Sullards MC, Wang E, Voss KA, Riley RT. Sphingolipid metabolism: Roles in signal transduction and disruption by fumonisins. Environ Health Perspect 2001; 109:283-9.

Motouri M, Matsuyama H, Yamamura J, Tanaka M, Aoe S. Milk Sphingomyelin Accelerates Enzymatic and Morphological Maturation of the Intestine in Artificially Reared Rats. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition 2003; 36:241-7.

Mozaffarian D, Katan MB, Ascherio A, Stampfer MJ, Willett WC. *Trans* fatty acids and cardiovascular disease. New England Journal of Medicine 2006; 354:1.601-13.

Mozaffarian D, Aro A, Willett WC. Health effects of *trans*-fatty acids: experimental and observational evidence. European Journal of Clinical Nutrition 2009; 63:S5-21.

Ochoa JJ, Farquharson AJ, Grant I, Moffat LE, Heys SD, Wahle KW. Conjugated linoleic acids (CLAs) decrease prostate cancer cell proliferation: different molecular mechanisms for *cis*-9, *trans*-11 and *trans*-10, *cis*-12 isomers. Carcinogenesis 2004; 25:1.185-91.

Pariza MW. Perspective on the safety and effectiveness of conjugated linoleic acid. American Journal of Clinical Nutrition 2004; 79:1.132S-1.136S.

Pariza MW, Park Y, Cook MW. The biologically active isomers of conjugated linoleic acid. Progress in Lipid Research 2001; 40:283-98.

Parodi PW. Milk fat in human nutrition. Australian Journal of Dairy Technology 2004; 59:3-59.

Parodi PW. Milk lipids: their role as potential anti-cancer agents. Sciences des Aliments 2008; 28:44-52.

Pfeuffer M, Schrezenmeir J. Dietary sphingolipids: Metabolism and potential health implications. Bulletin IDF 2001; 363:47-51.

Pfeuffer M, Schrezenmeir J. Impact of *trans* fatty acids of ruminant origin compared with those from partially hydrogenated vegetable oils on CHD risk. International Dairy Journal 2006; 16:1.383-8.

Ravnskov U. The questionable role of saturated and polyunsaturated fatty acids in cardiovascular disease. Journal of Clinical Epidemiology 1999; 51:443-60.

Riserus U, Brismar K, Arner P, Vessby B. Treatment with dietary *trans*- 10 *cis*- 12 conjugated linoleic acid causes isomer-specific insulin resistance in obese men with the metabolic syndrome. Diabetes Care 2002; 25:1.516-21.

Saito H, Ishihara K. Antioxidant activity and active sites of phospholipids as antioxidants. Journal American Oil Chemistry Society 1997; 74:1.531-6.

Santora J, Palmquist D, Rorhrig KL. Vaccenic acid is desaturated to conjugated linoleic acid in mice. Journal of Nutrition 2000; 130:208-15.

Schmelz EM. Dietary sphingomyelin and other sphingolipids in health and disease. Nutrition Bulletin 2000; 25:135-9.

Shingfield KJ, Chilliard Y, Toivonen V, Kairenius P, Givens DI. *Trans* fatty acids and bioactive lipids in ruminant milk. Adv Exp Med Biol 2008; 606:3-65.

Spiegel S, Milstien S. Sphingosine 1-phosphate: A key cell signaling molecule. Journal of Biological Chemistry 2002; 277:2.581-4.

Spitsberg VL. Bovine milk fat globule membrane as a potential nutraceutical. Journal of Dairy Science 2005; 88:2.289-94.

Sprong RE, Hulstein MF, Van der Meer R. High intake of milk fat inhibits intestinal colonization of listeria but not of salmonella in rats. Journal of Nutrition 1999; 129:1.382-9.

Steijns JM. Dairy products and health: Focus on their constituents or on the matrix? International Dairy Journal 2008; 18:425-35.

Tricon S, Burdge GC, Kew S, Banerjee T, Russell JJ, Jones EL, Grimble RF, Williams CM, Yaqoob P, Calder PC. Opposing effects of *cis*-9, *trans*-11 and *trans*-10, *cis*-12 conjugated linoleic acid on blood lipids in healthy humans. American Journal of Clinical Nutrition 2004; 80:614-20.

Tricon S, Burdge GC, Jones EL, Russell JJ, El-Khazen S, Moretti E. Effects of dairy products naturally enriched with *cis*-9,*trans*-11 conjugated linoleic acid on the blood lipid profile in healthy middle-aged men. American Journal of Clinical Nutrition 2006; 83:744-53.

Turpeinen AM, Mutanen M, Aro A, Salminen I, Basu S, Palmquist DL, Griinari JM. Bioconversion of vaccenic acid to conjugated linoleic acid in humans. American Journal Clinical Nutrition 2002; 76:504-10.

Tyburczy C, Major C, Lock AL, Destaillats F, Lawrence P, Brenna JT, Salter AM, Bauman DE. Individual *trans* octadecenoic acids and partially hydrogenated vegetable oil differentially affect hepatic lipid and lipoprotein metabolism in golden syrian hamsters. Journal of Nutrition 2009; 139:257-63.

Van Hooijdonk AC, Kussendrager KD, Steijns JM. In vivo antimicrobial and antiviral activity of components in bovine milk and colostrum involved in non-specific defence. British Journal of Nutrition 2000; 84:S127-34.

Vanden Heuvel JP. Diet, fatty acids, and regulation of genes important for heart disease. Curr Atheroscler Rep 2004; 6:432-40.

Vesper H, Schmelz EM, Nikolova-Karakashian MN, Dillehay DL, Lynch DV, Merrill AH. Sphingolipids in food and the emerging importance of sphingolipids to nutrition. Journal of Nutrition 1999; 129:1.239-50.

Weggemans RM, Rudrum M, Trautwein EA. Intake of ruminant versus industrial *trans* fatty acids and risk of coronary heart disease –what is the evidence? Eur J Lipid Sci Technol 2004; 106:390-7.

Willett W, Mozaffarian D. Ruminant or industrial sources of *trans* fatty acids: public health issue or food label skirmish? American Journal of Clinical Nutrition 2008; 87:515-6.

Yurawecz MP, Mossoba MM, Kramer JKG, Pariza MW, Nelson G. Advances in conjugated linoleic acid research, Volume 1. AOCS Press: Champaign, IL USA. 2006.

Alimentos funcionales para grupos vulnerables

Dr. Ángel Gil Hernández y Dr. Emilio Martínez de Victoria Muñoz

Introducción

El concepto de alimentos para grupos vulnerables incluye de forma global los alimentos destinados a los sujetos sanos con una dependencia elevada del suministro adecuado de nutrientes, bien porque están en fase de crecimiento y desarrollo, como es el caso de los lactantes y los niños de corta edad, o bien porque están en situación de riesgo de deficiencia, como es el caso de los ancianos. Además, en dicho grupo de alimentos se incluyen todos los destinados a la alimentación especial de los sujetos enfermos, incluidos los que se ingieren por vía oral o enteral mediante la aplicación de sondas nasoentéricas.

El concepto de alimentos para grupos vulnerables coincide con el concepto legal de “productos dietéticos para usos nutricionales específicos”. Este ha ido variando desde que se introdujo por primera vez en la literatura anglosajona a principios del siglo XX. Inicialmente, cualquier nutriente utilizado en la práctica clínica independientemente de su finalidad se consideraba un *producto dietético para uso nutricional específico*.

La FDA (Food and Drug Administration) de los EE.UU., en la década de los años 70, reconoce y acuña el término *medical food* que es superponible al de “producto dietético para uso nutricional específico” y lo define como aquel producto que se utiliza para el tratamiento nutricional y dietético de pacientes con enfermedades o situaciones fisiológicas y clínicas que requieren un manejo nutricional específico. Posteriormente, y después de varias modificaciones, la OMS junto con la FAO proponen la siguiente definición:

“*Los productos para usos nutricionales específicos (medical foods) son una categoría de alimentos que han sido diseñados para situaciones clínicas determinadas y deben usarse siempre bajo supervisión médica. Se utilizan para alimentar exclusiva o parcialmente a los pacientes que tienen limitada su capacidad de comer, digerir, absorber o metabolizar los alimentos habituales, o que presentan unos requerimientos nutricionales especiales que no pueden cubrirse con la alimentación natural*”.

Esta definición es la que se ha adoptado por la normativa europea (Directiva 1999/21, 1999).

En esta definición quedan incluidas, por tanto, las siguientes categorías de alimentos:

- Las fórmulas de nutrición enteral nutricionalmente completas.
- Los suplementos de nutrición enteral.
- Las fórmulas para errores innatos del metabolismo.
- Los productos para la rehidratación oral.

En la literatura española el término más usado y que sustituye al de "producto dietético para usos nutricionales específicos" es el de "fórmula" que, de una forma global, incluye a las fórmulas enterales nutricionalmente completas y a los suplementos enterales, tanto para la edad pediátrica como para la edad adulta, así como a las fórmulas para errores innatos del metabolismo. Estas fórmulas, como se verá posteriormente, pretenden, además de mantener el estado nutricional, influir en el curso evolutivo de la enfermedad para la que han sido diseñadas (Kreyman *et al.,* 2006). Sin embargo, y según queda reflejado en las definiciones anteriores, conviene aclarar que los conceptos de "producto nutricional para uso específico", "*medical food*" y "fórmulas" son equiparables.

En este capítulo se consideran la clasificación de las fórmulas de nutrición enteral y sus indicaciones clínicas genéricas. Además, se comentan las fórmulas especiales de uso en Pediatría.

Fórmulas de nutrición enteral

Conceptos de fórmula, suplemento y módulo de nutrición enteral

Se conoce con el nombre de fórmula de nutrición enteral al producto constituido por una mezcla de macro y micronutrientes que se utiliza para alimentar a una persona incapaz de ingerir una alimentación natural. Las fórmulas de nutrición enteral son, por definición, nutricionalmente completas, es decir, pueden constituir la única fuente alimenticia y pueden administrarse tanto por vía oral como por vía enteral (Del Olmo *et al.,* 2009; Del Olmo, 2010).

Por el contrario, los suplementos de nutrición enteral son mezclas de macro y micronutrientes desequilibradas, que sirven para reforzar o modificar una dieta. Existen suplementos energéticos, constituidos por hidratos de carbono y/o grasa, suplementos proteicos, con distintos patrones de aminoácidos, y suplementos de vitaminas y minerales. Ninguno de estos productos puede ser utilizado como fuente de alimentación exclusiva ya que no cubren las necesidades globales del individuo. Los tipos e indicaciones y usos clínicos de este tipo de productos dietéticos son muy diversos (Kreyman *et al.*, 2006; Del Olmo, 2010).

Los módulos de nutrición enteral son nutrientes aislados que pueden mezclarse entre sí en la proporción deseada para constituir una fórmula completa o añadirse a una fórmula para modificar su composición. Existen módulos de proteínas, de grasa, de hidratos de carbono, de vitaminas, de minerales y de electrolitos. Combinando cantidades adecuadas de cada uno de estos módulos se consigue una fórmula completa llamada dieta modular. Las dietas modulares permiten cambiar, cada día, las características de la fórmula. Teóricamente están indicadas en situaciones complicadas de requerimientos metabólicos cambiantes. Sin embargo, la necesidad de elaborar las dietas diariamente por un equipo de farmacia aumenta su coste. Además, en la actualidad existen fórmulas enterales que cubren prácticamente cualquier situación, por lo que los módulos han quedado relegados a un segundo plano (Del Olmo, 2010).

Clasificación de las fórmulas de nutrición enteral

En la literatura científica se pueden encontrar varias clasificaciones de las fórmulas de nutrición enteral pero, desde un punto de vista clínico, la mejor clasificación es la que utiliza el modo de aportar las proteínas como criterio clasificatorio mayor (Del Olmo *et al.*, 2002; 2009; Del Olmo, 2010). Así, las fórmulas se clasificarán según aporten proteínas, péptidos o aminoácidos y, secundariamente, según la cantidad de nitrógeno que contengan (tabla 1).

Criterio principal: complejidad de las proteínas

Si las proteínas de las fórmulas de nutrición enteral se aportan como proteínas enteras o péptidos grandes se denominan fórmulas poliméricas. Cuando la fórmula está constituida por péptidos pequeños (generalmente de dos a seis aminoácidos) o por aminoácidos libres se conoce como fórmula oligomonomérica (tabla 2).

Las fórmulas poliméricas pueden utilizarse en prácticamente cualquier situación clínica mientras que las fórmulas oligomonoméricas deben reservarse para aquellos casos en los que la capacidad de digestión y absorción intestinal están francamente disminuidas o en los casos en los que las fórmulas poliméricas no se toleren adecuadamente.

Como se muestra en la tabla 3, también existen diferencias en el resto de los macronutrientes entre las fórmulas poliméricas y las oligomonoméricas. En las fórmulas oligomonoméricas, por ejemplo, los hidratos de carbono suelen aportarse como disacáridos u oligosacáridos de glucosa, mientras que en las fórmulas poliméricas encontramos polisacáridos de glucosa, dextrinomaltosa o almidón.

Tabla 1. Clasificación de las fórmulas de nutrición enteral.

Criterio principal: fuente de proteínas
- Polimérica: proteínas intactas o péptidos grandes
- Oligomonomérica: péptidos o aminoácidos libres
  - Peptídica
  - Monomérica

Criterio secundario: cantidad de proteínas
- Normoproteica: menos del 18% del valor calórico total
- Hiperproteica: más (o igual) del 18% del valor calórico total

Criterios accesorios

Densidad calórica	Presencia de fibra
Hipocalórica: menos de 0,9 kcal/ml	Sin fibra
Isocalórica: alrededor de 1 kcal/ml	Con fibra
Concentrada: más de 1,09 kcal/ml	

Criterio secundario: cantidad de proteínas

En nutrición enteral se considera una fórmula normoproteica a la que aporta menos del 18% de las calorías en forma de proteínas, mientras que si se supera este porcentaje se denominan fórmulas hiperproteicas. La relación entre las calorías no proteicas por gramo de nitrógeno (kcal no proteica/gramo de nitrógeno) es otra forma de expresar la cantidad de proteínas de una formula de nutrición artificial. Si esta relación se encuentra por debajo de 120 se trata de

Tabla 2. Fuentes de proteínas en las fórmulas de nutrición enteral.

Proteínas intactas	Proteínas hidrolizadas	Aminoácidos libres
Proteínas lácteas (caseínas, caseinatos, proteínas séricas) Proteína de soja Otras proteínas de origen animal (carne, colágeno, etc.).	Hidrolizado de caseína Hidrolizado de lactoalbúmina	L-aminoácidos

Tabla 3. Diferencias en la composición de las fórmulas poliméricas y oligomonoméricas.

	Poliméricas	Oligomonoméricas
Proteínas	Caseinato sódico Caseinato potásico Caseinato cálcico Proteínas séricas Proteína de soja	Hidrolizado de caseína Hidrolizado de soja Hidrolizado de proteínas séricas Aminoácidos libres
Hidratos de carbono	Dextrinomaltosas Otros polímeros de glucosa Almidón de maíz Sacarosa	Hidrolizado de almidón Oligosacáridos de glucosa Sacarosa Fructosa
Grasa	Animal Aceite de cánola Aceite de maíz Aceite de oliva Aceite de soja Aceite de pescado MCT	MCT Aceite de girasol Aceite de coco Aceite de maíz Aceite de semilla soja

fórmulas hiperproteicas y si se encuentra por encima, de fórmulas normoproteicas. En otras clasificaciones, el límite para considerar una fórmula normo o hiperproteica se establece en el 20% del valor calórico total.

En general, las fórmulas hiperproteicas están indicadas para situaciones clínicas en las que los requerimientos de proteínas están aumentados (quemados, trauma, postcirugía) o en pacientes en los que predomine una desnutrición proteica. El resto de los pacientes pueden cubrir sus requerimientos fácilmente con fórmulas normoproteicas.

Criterios accesorios

Además de la fuente y la cantidad de las proteínas, existen otras características de las fórmulas de nutrición enteral que permiten realizar subgrupos dentro de esta clasificación general. Se trata de cualidades que, sin modificar sustancialmente la utilidad clínica de las fórmulas,

pueden en determinadas situaciones variar la elección de una fórmula dentro del mismo grupo terapéutico. Es decir, una vez seleccionada una fórmula, por ejemplo, polimérica hiperproteica para un paciente recién operado de un cáncer de laringe, la densidad calórica, si se necesita limitar el aporte de volumen, o la presencia de fibra, en el hipotético caso de que presente diarrea por antibióticos, pueden modificar la selección hacia uno u otro producto del mercado.

Densidad calórica

Determina las calorías por unidad de volumen. Se considera estándar (isocalórica) a la fórmula cuya densidad se encuentra en torno a 1 kcal/ml. Se llama fórmula concentrada o hipercalórica a la que aporta más de 1,1 kcal/ml (en general entre 1,5 y 2 kcal/ml) y diluida o hipocalórica cuando tiene una densidad inferior a 0,9 kcal/ml.

En la mayoría de los casos pueden utilizarse fórmulas isocalóricas que aportan la misma cantidad de calorías que de volumen (para cubrir los requerimientos habituales entre 1.500 y 2.000 ml). Debe reservarse las fórmulas concentradas para las situaciones en las que interesa limitar el volumen (edemas, insuficiencia cardiaca, etc.) o cuando el paciente no es capaz de ingerir el volumen necesario para que sus necesidades calóricas se vean cubiertas. De hecho, es difícil que por vía oral un paciente ingiera más de 1.500-1.800 ml diarios. Si se requieren más de estas calorías habrá que recurrir a fórmulas concentradas que, en menos volumen, permiten aportar la cantidad de energía necesaria.

Fibra

Aunque inicialmente las fórmulas de nutrición enteral no aportaban fibra, el avance en el conocimiento sobre el efecto de los distintos tipos de fibra ha hecho aumentar considerablemente el número de preparados que la contienen.

Las primeras fórmulas de nutrición enteral con fibra aportaban, casi exclusivamente, fibra insoluble derivada del polisacárido de soja con la finalidad de disminuir el estreñimiento y mejorar el ritmo intestinal. La fibra soluble fue incluyéndose en las fórmulas de nutrición enteral al descubrirse su importancia como fuente de ácidos grasos de cadena corta y por lo tanto su efecto trófico sobre el colonocito y su acción reguladora de la flora intestinal.

Actualmente la mayoría de las fórmulas aportan mezclas de fibras de diferentes orígenes y en distintas proporciones. Algunos autores son partidarios de utilizar en todos los pacientes y de forma sistemática este tipo de fórmulas basándose en el beneficio demostrado de la fibra en alimentación natural. Sin embargo, son pocos los estudios que, en nutrición enteral, han comprobado un efecto superior de las fórmulas con fibra sobre las fórmulas estándar en pacientes con función gastrointestinal normal. Sin embargo, en casos de nutrición enteral a largo plazo (retraso mental, coma, ancianos encamados, etc.) las fórmulas con fibra (predominantemente insoluble) muestran una tendencia a disminuir el estreñimiento. En el otro extremo, varios estudios han encontrado una disminución en la incidencia de diarrea en los pacientes críticos y postqui-

rúrgicos tratados con antibióticos, por lo que en estos pacientes puede resultar útil la administración de fórmulas con fibra fundamentalmente soluble.

Otra cuestión aún sin resolver respecto a la adición de fibra en nutrición enteral es la cantidad que debe aportarse y todavía no existen recomendaciones claras sobre la cantidad más adecuada. En este momento en el mercado existen fórmulas que aportan desde 6 hasta 22 gramos por cada 1.000 kcal.

Osmolalidad

Realmente y aunque las fórmulas están constituidas por los tres macronutrientes y cantidades adecuadas de los micronutrientes, puede considerarse que la osmolalidad está determinada casi exclusivamente por las proteínas y los hidratos de carbono. Cuanto menos complejos mayor será el número de partículas osmóticamente activas y mayor la osmolalidad. Así, las fórmulas oligomonoméricas (que aportan aminoácidos libres y glucosa o disacáridos) presentan osmolalidades muy superiores a las de las fórmulas poliméricas.

La importancia de la osmolalidad de la fórmula parece ser menor de lo que se creía en un principio. La osmolalidad determina, al menos parcialmente, la velocidad de vaciamiento gástrico, la motilidad intestinal y la secreción de agua intestinal. En general se considera que una fórmula se tolera mejor cuando es isotónica, es decir cuando su osmolalidad se encuentra en torno a 350 mOsm/kg. La mayoría de las fórmulas poliméricas presentan osmolalidades cercanas a 350 mOsm/kg, motivo que han argüido algunos autores para atribuir una mejor tolerancia de las fórmulas poliméricas sobre las oligomonoméricas. Las fórmulas con osmolalidades entre 350 y 550 mOsm/kg (300-470 mOsm/kg) se denominan moderadamente hipertónicas, y por encima de 550 mOsm/kg (caso de las dietas monoméricas) hipertónicas (Del Olmo, 2010).

Forma de presentación

Las fórmulas de nutrición enteral pueden presentarse en polvo o en líquido y con sabor neutro o saborizadas. Estos dos aspectos también han sufrido cambios en las últimas décadas, siendo cada vez mayor el número de fórmulas líquidas preparadas para su uso inmediato y con sabores agradables para ingerirlas por vía oral. Se recomienda reservar las fórmulas con sabor neutro para los casos de administración por sonda.

Algunas características de las fórmulas varían si tienen o no sabor. En general, la variación carece de importancia, pero en ocasiones es importante recurrir a la información del etiquetado para encontrar diferencias en cuanto a osmolalidad o contenido de electrolitos entre los distintos sabores de un mismo producto.

Concepto y tipos de fórmulas específicas

Todas las fórmulas de nutrición enteral pueden incluirse en la clasificación expuesta anteriormente. Sin embargo, es interesante separar un grupo de fórmulas que, por sus características, se consideran especiales. Se denomina fórmula *especial* o *específica* a aquella que ha sido diseñada específicamente para una determinada patología y que pretende, no sólo actuar como fuente alimenticia, sino mo-

dificar el curso evolutivo y/o el pronóstico de la enfermedad para la que ha sido diseñada. Se trata de fórmulas que, bien alterando la cualidad o la cantidad de algún macro o micronutriente, o bien añadiendo nutrientes especiales, se apartan de la composición habitual del resto de fórmulas de nutrición enteral. Existen fórmulas específicas para la insuficiencia renal, la hepatopatía, la diabetes y la hiperglucemia, el cáncer, las úlceras por presión, enfermedad inflamatoria intestinal y para el paciente crítico. Las fórmulas hipocalóricas para la realización de dietas muy bajas en calorías también se incluyen en este grupo de fórmulas específicas (Del Olmo, 2010).

Fórmulas especiales en Pediatría

La leche humana es un complejo y completo alimento, específico para la especie, que provee de todos los nutrientes requeridos para el perfecto desarrollo de los recién nacidos a término durante los 4-6 primeros meses de la vida. Existe un total acuerdo en que la alimentación con leche materna constituye el método de elección de alimentación del lactante. Diferentes situaciones, aunque excepcionales, como: infecciones potencialmente transmisibles por la leche, empleo de medicaciones con riesgo para el neonato, adicción a drogas o diferentes enfermedades maternas, pueden contraindicar la lactancia materna. Sin embargo, la causa más frecuente en los países occidentales por la cual la lactancia no se inicia o mantiene tiene su origen en razones de índole sociocultural. En su defecto, se deberá recurrir a la alimentación artificial con fórmulas (Infante *et al.*, 2010). Los avances conjuntos de la investigación médica y de las posibilidades de la industria han conllevado, en las últimas décadas, el desarrollo de fórmulas infantiles con una gran similitud cuantitativa y cualitativa a la leche materna. Diferentes sociedades fueron las primeras en dar recomendaciones sobre la fabricación y diseño de estas fórmulas (American Academy of Pediatrics, 1998; ESPGAN, 1990), pero finalmente han sido comités específicos de la Comunidad Europea los que han dado no recomendaciones sino reglamentaciones particulares (Directiva 1999/21/CE; European Commission, 2003; Real Decreto 867/2008).

Una situación especial se produce en aquellos lactantes que presentan errores congénitos del metabolismo, problemas anatómicos, intolerancias o alergias dietéticas, o bien problemas gastrointestinales que conllevan alteraciones de la absorción, y en los cuales está contraindicada tanto la alimentación materna, como las fórmulas convencionales. Entonces se recurrirá a fórmulas especiales incluidas, como se ha indicado anteriormente, dentro del concepto de "alimentos dietéticos para usos médicos especiales". Estas fórmulas especiales son también diseñadas y reguladas por diferentes comités y normativas, y deben ser indicadas y empleadas bajo supervisión médica. Datos de consumo refieren que cerca del 15% de los lactantes toman este tipo de dietas, con espacios de tiempo diverso, según el tipo de trastorno.

Su elaboración ha supuesto un largo proceso y han sido necesarios avances en el

conocimiento de la fisiopatología de estos trastornos y una ardua capacidad de adaptación tecnológica para su fabricación. En estos momentos se dispone de una amplia gama de productos para cada una de las patologías específicas. Se puede decir que el mayor avance que se ha producido en el campo de alimentación infantil no ha sido la aparición de fórmulas de inicio y continuación, sino el de las fórmulas especiales. Su lanzamiento ha conllevado no sólo la posibilidad de nutrir a estos lactantes, sino la solución para el tratamiento de enfermedades complejas, que hace unas décadas en ocasiones eran letales.

Definiciones

Fórmulas para lactantes

El término fórmula para lactantes se emplea para designar productos destinados a la alimentación del lactante mediante biberón. Se considera un alimento adecuado para sustituir total o parcialmente a la leche humana, cubriendo los requerimientos normales del lactante. Las fórmulas especiales quedarían englobadas en dicho concepto. La composición de este tipo de fórmulas sigue un patrón establecido por normas europeas en las que se trata que la composición tanto de macro como de micronutrientes tenga un perfil parecido al de la leche materna (European Commision, 2003; Reglamento 1609/2006; RD 867/2008).

Alimentos dietéticos destinados a usos pediátricos especiales

Las fórmulas especiales para uso pediátrico constituyen un grupo heterogéneo de preparados, siendo una clara y simple clasificación difícil de realizar, dado que algunos productos son concebidos para diferentes problemas clínicos y nutricionales, mientras que diferentes formulaciones pueden ser usadas para un mismo problema clínico (Directiva 1999/21). Una enumeración de los lactantes que precisarán dietas específicas puede verse en la tabla 4. Una clasificación más práctica basada en las fórmulas que existen se muestra en la tabla 5.

Recomendaciones y normativas

Las recomendaciones sobre la composición en proteínas, lípidos e hidratos de carbono, de las fórmulas de inicio y continuación han sido dadas por la Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (ESPGHAN). La normativa legal ha sido establecida por la Comisión de las Comunidades Europeas y por Reales Decretos del Ministerio de Sanidad (Reglamento CE 1609/2006; RD 867/2008).

La composición de las fórmulas basadas en soja como fuente proteica está regulada por las recomendaciones del Comi-

Tabla 4. Niños con patologías que precisan fórmulas especiales para su alimentación.

• Enfermedades metabólicas
• Intolerancia a los hidratos de carbono
• Prevención del riesgo atópico
• Alergia o intolerancia a las proteínas de la leche de vaca
• Reflujo gastroesofágico
• Graves lesiones intestinales o trastornos severos de la absorción
• Pacientes críticos (traumas, quemaduras, sepsis, etc.)
• Pacientes oncológicos

Tabla 5. Fórmulas especiales en Pediatría.

• Antirreflujo (AR)
• Modificadas en hidratos de carbono (bajas en lactosa, sin lactosa, con sacarosa, etc.)
• Fórmulas vegetales
• Hidrolizados parciales de proteínas (HA)
• Hidrolizados proteicos extensos
• Dietas semielementales o elementales
• Fórmulas especiales para recién nacidos de bajo peso
• Fórmulas para los errores congénitos del metabolismo

té de Nutrición de la Academia Americana de Pediatría (AAP) y por las recomendaciones de la ESPGHAN (AAP, 1998; ESPGHAN, 1990). Diferentes comités se han manifestado sobre las fórmulas con hidrolizados proteicos parciales o fórmulas HA y sobre las fórmulas con hidrolizados proteicos extensos (Björsten, 1993; ESPGHAN, 1993; ESPACI Position paper, 1993). Sin embargo, no existe normativa sobre las grasas e hidratos de carbono en las denominadas fórmulas semielementales, ni tampoco sobre las fórmulas elementales. En cuanto a las fórmulas antirreflujo, que son fórmulas de inicio/continuación, existen normas específicas de la Comisión de las Comunidades Europeas (European Commission, 2003). No existen recomendaciones o normativas sobre los preparados con modificación de los hidratos de carbono.

Fórmulas especiales para las diferentes patologías

Fórmulas antirreflujo

El uso de las fórmulas anti-regurgitación (AR) forma parte de la fase inicial en el tratamiento conservador del reflujo gastroesofágico no complicado, propuesto por el Comité de Nutrición de la ESPGHAN (Aggett *et al.,* 2002). La alegación "anti-regurgitación" se refiere a aquellas dietas que se han comprobado clínicamente efectivas en lactantes regurgitadores y seguras desde el punto de vista nutricional. Dicha composición está enfocada a aumentar la viscosidad del producto y dificultar el reflujo (Rudolph *et al.*, 2001). Los espesantes usados para aumentar la viscosidad son: alginatos y galactomananos procedentes de la goma guar o la harina de la semilla de algarroba, almidones de arroz y/o amilopectina y almidón de maíz. Las fórmulas espesadas con productos basados en hidratos de carbono no absorbibles (alginatos y galactomananos) han sido controvertidas por algunos trabajos, considerando que podrían interferir en la absorción de calcio, hierro y zinc. La presencia de hidratos de carbono no absorbibles en el intestino grueso también podría inducir un aumento de las fermentaciones con producción de gases y probable disminución de la consistencia de las heces. Como contrapartida, la presencia de fibra soluble en una fórmula induce la formación de ácidos grasos de cadena corta, combustibles metabólicos para los colonocitos.

La relación caseína/seroproteínas de muchos de estos productos es 80/20, similar a la leche de vaca y algunas fórmulas de continuación, y por tanto, esta proporción no es lo recomendado en las fórmulas de inicio para lactantes de menos de 4 meses, en los cuales deberá indicarse una fórmula cuya relación caseína/lactoalbúmina sea lo más

próxima posible a 50/50. Existen en el mercado fórmulas con esta mejor relación, por lo cual deberán ser las de elección prioritaria. Sin embargo, una mayor proporción en caseína resulta beneficiosa, dado que ello contribuye a aumentar la densidad del coágulo y disminuir el reflujo. Las fórmulas AR de continuación tendrán su indicación en caso de que se tome en forma de biberón a partir de los 4-6 meses, pero no serán necesarias si se toman en forma de papilla, dado que los cereales añadidos ya espesarían una fórmula normal. Nunca deberá añadirse cereales a una fórmula AR dado que se aumentaría en exceso la viscosidad del preparado (Rudolph *et al.*, 2001; Aggett *et al.*, 2002).

Fórmulas para la intolerancia a la lactosa

Fórmulas sin lactosa

En estos preparados, la lactosa se ha sustituido total o parcialmente por dextrinomaltosa o polímeros de glucosa, cumpliendo el resto de los nutrientes las recomendaciones de los diferentes Comités de Nutrición. Conservan intactas las proteínas, tanto del suero como la caseína. Una ventaja de agregar polímeros modificados de almidón o de glucosa como fuente de calorías es que por su alto peso molecular cambian muy poco la osmolaridad de la fórmula. Además, por ser hidrolizados por la maltasa, que es la disacaridasa más abundante y menos lábil de las vellosidades, son muy bien absorbidos incluso en situaciones de alteración vellositaria. Están indicadas en lactantes o niños pequeños que presentan malabsorción de lactosa. Esta condición se observa con relativa frecuencia después de episodios de gastroenteritis aguda, y también en los procesos que conlleven una lesión de la mucosa intestinal, y alteración de la actividad lactásica. El grado de deficiencia secundaria de lactosa estará en relación con la gravedad de daño de la mucosa y con la duración del proceso. La capacidad de tolerancia a la lactosa se recupera una vez solucionado el daño transitorio de la mucosa (Infante *et al.,* 2000).

Las más recientes novedades aconsejan la incorporación de fibra soluble como fructooligasacáridos, goma arábiga, goma guar parcialmente hidrolizada, celulosa y tapioca. La adición de estos hidratos de carbono –amilasa resistentes– parece que ayudarían a mejorar los síntomas (Desjeux, 2000). El empleo de hidratos de carbono resistentes a la amilasa se inició en las soluciones de rehidratación oral. Es una innovación que se basa en aprovechar las propiedades funcionales del colon: la actividad metabólica de la microbiota anaerobia y la capacidad absortiva de la mucosa del epitelio colónico. La hipótesis se apoya en que los ácidos grasos de cadena corta producidos por el metabolismo bacteriano de los hidratos de carbono no absorbidos pueden ser usados por la mucosa del colon para favorecer la absorción del agua y electrolitos (Desjeux, 2000).

Fórmulas con bajo contenido en lactosa

Algunos preparados contienen cierta cantidad de lactosa, considerando que puede persistir cierto nivel de lactasa y que no es necesario suprimirla total-

mente. De este nivel diferente de lactasa intestinal dependerá el "umbral de tolerancia". Es decir, no existe en estos pacientes (intolerancia a la lactosa inducida genéticamente) la ley "del todo o nada", sino que unos sujetos tolerarán más que otros y, por lo general, casi todos toleran una cierta, aunque mínima, cantidad de lactosa sin síntomas clínicos.

Recientemente han aparecido en el mercado español leches de vaca bajas en lactosa, líquidas, envasadas asépticamente. Dichos preparados son muy útiles para aquellos niños de más de 2 años de edad, que suelen tolerar ciertas cantidades de lactosa. En algunas autonomías la subvención de las fórmulas exentas de lactosa deja de estarlo a partir de los 2 años de edad, teniendo la familia que asumir dicho coste. Estos preparados empaquetados son de un precio muy asequible y además permite la preparación de dulces y yogures.

Fórmulas para la alergia e intolerancia a las proteínas de la leche de vaca

Fórmulas basadas en proteína vegetal

Las fórmulas de soja son aquellas fórmulas de inicio y de continuación a base de aislado proteico de soja (AAP, 1998; ESPGHAN, 1990). Los preparados basados en la soja se comenzaron a emplear en EE.UU., en aquellos lactantes que presentaban problemas diarreicos al tomar preparados derivados de la leche de vaca. En 1929 se diseñó la primera fórmula basada en la soja, y fue concebida para tratar a los pacientes con posible alergia a las proteínas bovinas. Estas primeras fórmulas artificiales se basaban en harinas de soja desgrasadas. Como consecuencia, eran de color oscuro, tenían un sabor desagradable, y debido a la presencia de hidratos de carbono complejos solubles presentes en la harina de soja, la rafinosa y estaquiosa, causaban flatulencia, diarrea y heces con muy mal olor. También tenían el riesgo de contener sustancias bociógenas. Todos estos inconvenientes fueron subsanados con el desarrollo durante la década de los años 50 de los aislados de proteínas de soja que son utilizados para la fabricación de fórmulas para lactantes. Estos preparados son ampliamente usados en EE.UU. y Canadá, sobre todo por familias vegetarianas (25-30% de las fórmulas infantiles), ya que las consideran nutricionalmente equivalentes a las fórmulas basadas en proteína bovina. Sin embargo, se emplean sólo ocasionalmente en otros países industrializados, donde son consideradas "fórmulas especiales", y se prescriben bajo indicación médica y control facultativo.

Las indicaciones para este tipo de fórmulas, no exentas de debate, son: alergia a las proteínas de leche de vaca, dieta exenta de lactosa y/o galactosa, y una alternativa para las familias vegetarianas que no desean suministrar a sus hijos fórmulas que contengan proteínas animales. Algunos autores creen que cerca del 20% de los lactantes con alergia a la proteína de la leche de vaca desarrollan también intolerancia a la soja. Sin embargo, otros autores opinan que mientras la antigenicidad de la soja es muy similar a la proteína de la leche de vaca, la alergenicidad es mucho menor, y creen que estos preparados son la elección para aquellos niños que pre-

sentan una alergia a la leche de vaca mediada por IgE. La realidad es que existe alergenicidad cruzada. Asimismo, no ha sido probado su valor en la prevención de la atopía, ni en sanos ni en lactantes de riesgo. Tampoco se ha demostrado su valor en el manejo del cólico del lactante. No debe emplearse en los casos de enteropatía/enterocolitis producida por la leche de vaca y tampoco se recomienda en recién nacidos pretérmino con bajo peso (en este caso un 40% puede desarrollar intolerancia cruzada) (Goicoechea *et al.,* 2009).

El tratamiento mediante calor de las proteínas de soja reduce en un 90% la actividad de los inhibidores de la tripsina, quimiotripsina, elastina y otras hemaglutininas, siendo su actividad inhibitoria irrelevante. Así pues, si el aislado de proteína de soja se procesa adecuadamente, es una buena fuente de proteína para los niños. Tiene un alto valor nutritivo y su composición en aminoácidos alcanza un promedio del 96% de la de la caseína e, incluso después de hacer alguna deducción sobre la base de su digestibilidad, el valor nutritivo de los aminoácidos alcanza una cifra global de 89% y aún permanece superior al 80% cuando se toma en cuenta la metionina, que es el aminoácido cuya disponibilidad es menor. Dado este factor limitante y aun cuando la ingesta proteica no se considere escasa, se aconseja suplementarlas con metionina a razón de 30 mg /100 kcal, con el fin de asegurar el crecimiento y de mantener el balance nitrogenado y las concentraciones plasmáticas de albúmina. Contrariamente a la leche humana y fórmulas basadas en proteína de leche de vaca, los productos basados en soja no contienen L-carnitina intrínseca, cuya función es transferir los ácidos grasos al interior de la mitocondria. Dado que el recién nacido tiene reservas limitadas de carnitina, que podrían agotarse en tres meses, se aconseja que estas fórmulas sean suplidas con 1,2 mg de L-carnitina/100 kcal. También se aconseja suplementarlas en L-taurina por la imposibilidad transitoria del recién nacido para sintetizar dicho aminoácido a partir de la metionina y cisteína. Con dichos suplementos se aconseja un contenido proteico de 1,35-2,25 g /100 ml en las fórmulas de inicio y de 1,8-3,6 g/100 ml en las de continuación. Se ha comprobado que los lactantes alimentados con leche de soja desarrollan una cifra inferior de anticuerpos específicos, tras las vacunas habituales, que los alimentados con leches de inicio basadas en proteína de leche de vaca (ESPGHAN, 1990; AAP, 1998).

Después del tratamiento térmico permanecen algunas sustancias, como fibras de bajo peso molecular, fitatos, saponinas y fitoestrógenos. El fitato (inositol hexafosfato) permanece en una proporción de 1,5% lo que conlleva la disminución de la biodisponibilidad de algunos minerales y oligoelementos. El 30% total del fósforo es arrastrado por los fitatos y la biodisponibilidad del zinc es solamente de 14%. El impacto sobre la biodisponibilidad del calcio, hierro y cobre es mucho menor. Evidentemente, la solución ideal sería la eliminación total de los fitatos, pero dado que ello no es posible totalmente en la actualidad, se establece la necesidad de suplir estos productos con 60-90 mg/100 kcal de calcio, 30-60 mg/100 kcal de fósforo,

1-2 mg /100 kcal de hierro y 0,75 mg/ 100 kcal de zinc. Con dichos suplementos no se han observado deficiencias y los estudios sobre mineralización ósea arrojan resultados similares a los efectuados en lactantes que toman fórmulas con proteína vacuna.

En cuanto a los hidratos de carbono, las fórmulas de soja no contienen lactosa, para evitar contaminaciones con proteínas de suero, ni galactosa. Suelen contener hidrolizados de almidón (dextrinomaltosa y otros polímeros de glucosa). Pueden contener sacarosa siempre que no excedan el 20% del total de los hidratos de carbono. La recomendación en cuanto a las grasas es similar a la de las fórmulas de inicio y continuación. La grasa láctea es excluida dado que puede contener restos de proteína vacuna.

Recordar también que las mal llamadas "leches de soja", cuya denominación correcta es "bebidas de soja", son preparados diseñados para adultos que desean evitar la leche de vaca, y están contraindicados absolutamente en cualquier época infantil por el riesgo de producir osteopenia.

Nuevas fórmulas con proteínas vegetales hidrolizadas

Recientemente han entrado en el mercado español las fórmulas derivadas de proteínas basadas en el arroz hidrolizado, que unen a las ventajas de la nula alergenicidad del hidrolizado de proteína de arroz, el mejor gusto de este tipo de productos. El reparto de los pesos moleculares de los péptidos es de por encima de 3.500 daltons 6,1%, de 3.500-1.200 daltons 34%, de 1.200-300 daltons 44,5% y por debajo de 300 daltons 15,4%.

Fórmulas con hidrolizados de proteínas de leche de vaca

La alergenicidad de una proteína, definida como la capacidad que tiene una determinada molécula de desencadenar una reacción alérgica en individuos sensibles, depende de tres factores: a) de su peso molecular (PM); por debajo de 2.000 de PM es raro que motive reacciones alérgicas, aunque no las descarta; b) de la secuencia de los aminoácidos, y c) de la configuración espacial de la proteína. Las dos últimas condicionan la aparición de epítopos, o parte limitada de la molécula a la que el anticuerpo IgE o el receptor del linfocito se une; a mayor peso molecular mayor número de epítopos. Por ello, para conseguir disminuir la alergenicidad de una proteína se deberá reducir el peso molecular, con lo que se disminuirá el número de epítopos. Ello se consigue desnaturalizando la proteína por el calor e hidrolizándola por procedimientos enzimáticos (Infante *et al.,* 2010).

Con dicho proceso, la mayor parte de las estructuras secundaria y terciaria de las proteínas vacunas (α-lactoalbúmina, β-lactoglobulina, inmunoglobulina G y sero-albúmina) son modificadas, pero no la de caseína, la cual es resistente a 121 ºC. Así pues, con el calor no se consigue un nivel suficiente de hipoalergenicidad e hipoantigenicidad, debiéndose aplicar un tratamiento enzimático posterior. La hidrólisis enzimática es habitualmente realizada mediante una mezcla de endopeptidasas y exopeptidasas que no destruyen los aminoácidos, como ocurre

con la hidrólisis ácida, manteniéndose el valor proteico del substrato intacto. La duración de dicho proceso y la proporción de enzimas empleadas conduce a diferentes grados de fragmentación proteica, dando lugar a aminoácidos libres y péptidos de diferentes tamaños.

Una hidrólisis parcial (bajo grado) conlleva segmentos con péptidos largos, mientras que una hidrólisis extensiva (alto grado) producirá una mezcla de aminoácidos libres, péptidos de bajo peso molecular y restos de péptidos de alto peso molecular. Es normalmente necesario incluir una ultrafiltración para eliminar los péptidos de alto peso molecular y las enzimas residuales que han sido empleadas para la hidrólisis, que pueden ser alergénicas. Dicho grado de hidrólisis es el que ha conllevado la clasificación existente actualmente de los productos. Obviamente la alergenicidad y antigenicidad de las fórmulas serán más bajas cuanto más pequeños sean los pesos moleculares de los péptidos. Los hidrolizados de proteína de suero inducen niveles más altos de treonina y más bajos de tirosina. Por ello, serán preferibles los hidrolizados procedentes de proteína de suero y de caseína. La grasa suele ser vegetal y muchas de las fórmulas contienen hasta un 30% de triglicéridos de cadena media. El reparto de péptidos, grasa e hidratos de carbono se ajusta al de las fórmulas de inicio normales.

Las fórmulas con proteínas hidrolizadas han sido empleadas con éxito desde hace más de 50 años como fuente de nutrición en lactantes con diferentes problemas digestivos, y particularmente en lactantes con alergia/intolerancia a las proteínas de leche de vaca (Björsten, 1993). Su empleo está basado en la premisa de que las proteínas predigeridas, cuando se ingieren en forma de aminoácidos libres o péptidos pequeños, pueden aportar al organismo nutrientes cuya alergenicidad y antigenicidad está reducida. La fuente proteica para dichos hidrolizados es la caseína, la proteína de suero, o bien una mezcla de ambas. Se ha debatido si la alergenicidad es menor cuando se emplea sólo proteína de suero, pero en la actualidad se tiende a una mezcla de caseína/proteína del suero, como en las fórmulas de inicio y continuación, para obtener un adecuado aminograma, lo más similar al obtenido en los lactantes alimentados con pecho (ESPACI, Position paper, 1993).

A menudo, la hidrólisis enzimática produce péptidos de sabor amargo, y su grado depende de las enzimas usadas, del substrato proteico y de la duración del proceso. El sabor puede ser mejorado según las enzimas, o bien em pleando procedimientos que reducen el amargor, como la extracción con solventes o filtración con carbón activado. En los hidrolizados parciales, con un menor grado de hidrólisis, el sabor, color y olor prácticamente no se modifican. Las fórmulas extensivamente hidrolizadas, también llamadas de alto grado de hidrólisis o hipoalergénicas, son aquellas cuyos componentes proteicos están formados por aminoácidos y péptidos cuyo peso molecular es inferior a 5.000 daltons. Asimismo, no deben contener restos de su proteína original íntegra o poco hidrolizada. Deben de cumplir unos requisitos *in vitro* e *in vivo*. Para lo primero deben demostrar la au-

sencia de proteínas nativas (Elisa de inhibición), lo segundo debe ser comprobado con anafilaxia sistémica en cobayas. Según la definición propuesta recientemente por la *Food and Drug Administration* y aceptado por el Comité de Nutrición de la Academia Americana de Pediatría, deben ser toleradas por el 90% (intervalo de confianza 95%) de niños con alergia a las proteínas de leche de vaca previamente documentada en un grupo de 20 niños con un test de provocación a doble ciego controlado frente a placebo negativo. Esta definición ha sido aceptada por la Sociedad Europea de Alergología Pediátrica e Inmunología Clínica (ESPACI, 1993) y en menor grado por la Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (ESPGHAN, 1993) debido a los problemas éticos que comporta la demostración de dicha tolerancia *in vivo*. La menor antigenicidad de estas fórmulas no conlleva una nula alergenicidad (por eso son hipoalergénicas y no alergénicas), ya que péptidos de bajo peso molecular pueden conllevar epítopos con capacidad alergénica residual responsables de reacciones alérgicas, habiéndose descrito reacciones adversas a estos preparados. Algunos autores consideran que en estas fórmulas el peso molecular de los péptidos residuales debe ser inferior no sólo a 5.000 daltons sino a 2.000 daltons. Se ha demostrado que con pesos moleculares inferiores a 1.200 daltons, no hay determinantes antigénicos, pero sí puede haberlos con pesos moleculares inferiores a 3.000 daltons. Con respecto a los aminoácidos, el número máximo permitido por péptido debe ser para unos de 8-10 aminoácidos y para otros contener un máximo de cuatro aminoácidos.

Los preparados altamente hidrolizados y diseñados para prevenir o tratar la alergia a la leche de vaca no tendrían que ser en teoría modificados en el resto de sus componentes, pero esto no suele ser así y en la mayoría de las fórmulas del mercado, además de la hidrólisis de las proteínas, también se modifican los hidratos de carbono y las grasas. La grasa láctea no se emplea dado que puede estar contaminada con proteínas intactas. Así, la lactosa es sustituida total o parcialmente por polímeros de glucosa y parte de la grasa por MCT. Las fórmulas con estas características reciben el nombre de fórmulas o dietas semielementales. Dadas estas modificaciones, estas fórmulas son empleadas no sólo en el tratamiento de la enteropatía/alergia a las proteínas de la leche de vaca sino también para otros diferentes cuadros con alteraciones graves de la absorción intestinal y grave daño de la mucosa. Recordar que en casos de alergia a las proteínas de la leche de vaca severa comprobada, dichos preparados deben administrarse bajo estricto control médico y, en caso de fracasar, recurrir a hidrolizado de soja o a dietas elementales.

Fórmulas elementales

Las fórmulas elementales, también llamadas dietas elementales o monoméricas, son dietas sintéticas, siendo el nitrógeno aportado como L-aminoácidos, los hidratos de carbono como polímeros de glucosa y la grasa en su mayoría en forma de MCT, con ácidos grasos de cadena larga en proporción adecuada para

evitar una deficiencia de ácidos grasos esenciales. Las ventajas que aportan son su absorción con una mínima digestión, permitiendo un cierto reposo intestinal y disminución del volumen fecal. Son preparados de mal sabor, alto coste, alta osmolaridad, siendo la absorción de los aminoácidos peor realizada que en el caso de las fórmulas oligoméricas. Sus indicaciones son limitadas a alergia a los preparados altamente hidrolizados y a las fórmulas de soja, enfermedad inflamatoria intestinal, diarrea intratable y en algunos pacientes afectos de fibrosis quística y otras situaciones de grave deterioro intestinal.

Bibliografía recomendada

Aggett PJ, Agostoni C, Goulet O, et al. Antireflux or antiregurgitation milk products for infants and young children: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2002; 34:496-8.

American Academy of Pediatrics. Committee on Nutrition. Soy protein-based formulas: Recommendations for use in infant feeding. Pediatrics 1998;1:148-53.

Björkstén B. Comment on Comment on antigen-reduced infant formulae. Acta Pediatr 1993; 82:660-2.

Del Olmo D. Productos dietéticos para usos nutricionales específicos. En: Gil A (ed.) Tratado de Nutrición, 2.ª Ed, Editorial Médica Panamericana, Madrid, 2010.

Del Olmo D, Koning MA, López T, Alcázar V, Martínez de Icaya P, Vázquez C. Utilización de las fórmulas de nutrición enteral. Recomendaciones basadas en la evidencia. Endocrinol Nutr 2002; 49(suppl. 2):9-141.

Del Olmo D, Martínez de Icaya P, Alcázar V, Balsa JA, Zamarrón I, Botella JI, et al. Nutrición enteral. En: Vademécum de Nutrición Artificial. Vázquez Martínez C, Santos-Ruiz Díaz MA (Eds.). Grafinat. Madrid, 2009.

Desjeux JF. Can malabsorbed carbohydrates be useful in the treatment of acute diarrhea? J Pediatr Gastroenterol Nutr 2000; 31:499-52.

Diario Oficial de la Unión Europea. Reglamento (CE) N.º 1609/2006 de la Comisión de 27 de octubre de 2006 sobre fórmulas infantiles.

Directiva 1999/21/CE de la Comisión de 25 de marzo de 1999 sobre: Alimentos dietéticos destinados a usos médicos especiales.

ESPGAN. Committee on Nutrition. Comment on antigen-reduced infant formulae. Acta Pediatr 1993; 82:314-9.

ESPGAN. Committee on Nutrition. Recommendation for soy protein formula. Acta Pediatr Scand 1990; 79:1.001-5.

European Commission. Scientific Committee on Food. Report of the Scientific Committee on Food on the revision of essential requirements of infant formulae and follow-on-formulae. SCF/CS/NUT/IF/65 Final. 18 May 2003.

Goicoechea E, Torres R, Lorente F. Guía para el tratamiento de lactantes con alergia a proteínas de leche de vaca: Ficha comparativa de las fórmulas especiales disponibles en el mercado español. Bol Pediatr 2009; 49:3-15.

Infante D, Ros L, Tormo R. Fórmulas especiales en Pediatría. En: Gil A (ed.). Tratado de Nutrición, 2.ª Ed, Editorial Médica Panamericana, Madrid, 2010.

Infante D, Tormo R. Risk of inadequate bone mineralization in diseases involving long-term suppression of dairy products. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2000; 30:310-3.

Kreyman KG, Berger MM, Deutz NEP, Hiesmayr M, Jolliet P, Kazandjiev G, et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Intensive Care. Clin Nutr 2006; 25:210-23.

Medical Position Statement. Antireflux or antiregurgitation milk products for infants and young children: A commentary by ESPGHAN Committee on Nutrtion. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2002; 34:496-8.

Position Paper. Hydrolysed cow´s milk formulae. Allergenicity and use in treatment

and prevention. A position paper of ESPACI. Pediatr Allergy Immunol 1993; 4:101-11.

Real Decreto 867/2008, de 23 de mayo, por el que se aprueba la reglamentación técnico sanitaria específica de los preparados para lactantes y de los preparados de continuación (BOE 131 de 30 de mayo de 2008; 25.121-37.

Rudolph CD, Mazur LJ, Liptak GS, et al. Guidelines for evaluation and treatment of gastroesophageal reflux in infants and children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2001; 32 (suppl. 2):S1-31.

La normativa europea para la evaluación de las declaraciones nutricionales y propiedades saludables de los alimentos

Dra. Manuela Juárez Iglesias

Introducción

El Reglamento Europeo, que entró en vigor el 19 de enero de 2007 (UE; 2006) y ha iniciado su aplicación en julio del mismo año, constituye un avance importante en la regulación de la publicidad y etiquetado de los alimentos funcionales, ya que establece las reglas que deberán seguirse por parte de la industria alimentaria para poder afirmar que un alimento contiene determinadas propiedades saludables –lo que se conoce como "alegación". Con el presente Reglamento se pretende complementar los principios generales de la Directiva 2000/13/CE (UE, 2000) en materia de etiquetado y establecer disposiciones específicas relativas al uso de declaraciones nutricionales y de propiedades saludables de los alimentos.

Es una normativa de obligada aplicación en cada Estado miembro, en la cual tiene un papel destacado la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA) en la evaluación de las bases científicas sobre las que se pretendan sustentar las alegaciones y en el establecimiento de los "perfiles nutricionales". La Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN), responsable de la aplicación coordinada del Reglamento, en colaboración con las CCAA, también participará con la EFSA en la evaluación de las bases de alegaciones, particularmente las que se planteen desde la industria alimentaria española.

Hay una serie de aspectos que merecen destacarse:

- El Reglamento no permite en ningún caso las alegaciones terapéuticas o curativas.
- Fija restricciones y cautelas muy rigurosas en las alegaciones que, directa o indirectamente, puedan considerarse destinadas al público infantil.
- Establece el concepto de "perfil nutricional", acotando las líneas generales de la composición de un alimento para que se le permita formular alegaciones.
- En las bebidas alcohólicas con graduaciones superiores al 1,2% de alcohol, no podrán figurar declaraciones de propiedades saludables (excepto para indicar una reducción de alcohol o energía contenida o graduación baja).

Las declaraciones que podrán formularse serán:

- Sobre contenido nutricional.
- Relativas a la salud:

– De propiedades saludables.

– Reducción del riesgo de enfermedad.

y estas últimas deberán basarse en pruebas científicas generalmente aceptadas.

Declaraciones nutricionales

La declaración nutricional o de contenido nutricional es la que indica lo que contienen los alimentos (bajo en grasa, bajo en azúcares, rico en elementos minerales, etc.), mediante el establecimiento de límites de forma cuantitativa. En el Reglamento se recoge que es "*aquélla que afirme, sugiera o dé a entender que un alimento posee propiedades nutricionales beneficiosas específicas por razón de su aporte energético o por los nutrientes u otras sustancias que contiene o no contiene*". En el Reglamento figura un listado anexo con las declaraciones actualmente admitidas, en un limitado número y las condiciones de las mismas; pero ese listado podrá actualizarse con la sistemática que se indique. Solamente se autorizarán las declaraciones nutricionales que estén recogidas en el anexo correspondiente y se ajusten a las condiciones fijadas en el presente Reglamento.

Las declaraciones sobre contenido nutricional recogidas en el anexo actual se pueden resumir en los puntos que siguen:

- Valor energético:

– Bajo: < 40-20 kcal/100 g, de sólidos o líquidos.

– Reducido: con una reducción > 30%.

– Sin aporte: < 4 kcal/100 ml.

- Contenido en grasa:

– Bajo: < 3-1,5/100 g, de sólidos o líquidos.

– Sin grasa: < 0,5/100 g.

- Grasas saturadas más *trans*:

– Bajo: < 1,5-0,75/100 g, de sólidos o líquidos, de ácidos grasos y menos del 10% del valor energético.

– Sin: < 0,1/100 g.

- Azúcares:

– Bajo: < 5-2,5/100 g, de sólidos o líquidos.

– Sin: < 0,5/100 g.

- Sodio:

– Bajo: < 0,12/100 g.

– Muy bajo: < 0,04/100 g.

- Fibra:

– Fuente: > 3/100 g.

– Alto: > 6/100 g.

- Minerales/vitaminas/otro nutriente:

– Fuente: > 15% CDR/100 g.

– Alto: > 30% CDR/100 g.

Por tanto, para que un alimento pudiera denominarse "Fuente de" o "Rico en" ácidos grasos ω-3, el único requisito que tendría que presentar es tener en 100 g el 15% o el 30% de la CDR. No obstante, se ha publicado una modificación al Reglamento 1924/2006 del Parlamento Europeo y del Consejo en lo relativo a esas declaraciones nutricionales (UE, 2010). En el caso de alegaciones de contenido nutricional, los alimentos que se pretendan denominar "Fuente de" ácidos

grasos ω-3, así como "Alto contenido" en esos ácidos, tiene que cumplir la siguiente nueva disposición reglamentaria:

- "*Fuente de ácidos grasos ω-3*". Solamente podrá declararse que un alimento es fuente de ácidos grasos ω-3 o efectuarse cualquier otra declaración que pueda tener el mismo significado para el consumidor, si el producto contiene al menos 0,3 g de ácido α-linolénico por 100 g y por 100 kcal, o al menos 40 mg de la suma de ácido eicosapentaenoico y docosahexaenoico por 100 g y por 100 kcal.
- "*Alto contenido de ácidos grasos ω-3*". Solamente podrá declararse que un alimento tiene un alto contenido de ácidos grasos ω-3 o efectuarse cualquier otra declaración que pueda tener el mismo significado para el consumidor, si el producto contiene al menos 0,6 g de ácido alfa-linolénico por 100 g y por 100 kcal, o al menos 80 mg de la suma de ácido eicosapentaenoico y docosahexaenoico por 100 g y por 100 kcal.

Es decir, se ha incorporado además del % de la CDR el término "y en 100 kcal". Por lo que será muy difícil denominar a un alimento sólido "Fuente de" o "Alto contenido" en ácidos ω-3 a menos que sean productos desnatados.

En la citada modificación se incluyen además los requisitos para denominar a un alimento con alto contenido en determinados tipos de grasas: monoinsaturadas, poliinsaturadas e insaturadas. Se indica para los tres tipos que al menos un 45% de los ácidos grasos presentes en el producto deben proceder de grasas monoinsaturadas, poliinsaturadas o insaturadas, respectivamente, y que las mismas aportan más del 20% del valor energético del producto.

En este caso lo recogido en la categoría de alimentos ricos en ácidos monoinstu-rados permitirá denominar de esa forma al aceite de oliva.

Declaraciones de salud

Son las que afirmen, sugieran o den a entender que existe una relación entre una categoría de alimentos, un alimento o uno de sus constituyentes y la salud. En definitiva son las que recogen los efectos de los alimentos o de sus ingredientes en la salud del consumidor bajo las modalidades:

- Declaraciones de salud.
- Declaraciones de reducción de riesgo.
- Declaraciones sobre el desarrollo y la salud en los niños.

Tal como se indica en distintos artículos del Reglamento, el factor determinante en este tipo de alegaciones es "*el conocimiento de los efectos de los alimentos concretos sobre la salud o la potencial disminución del riesgo de enfermedad*".

Independientemente de la evidencia reconocida de esos efectos es necesario recoger la siguiente información en el etiquetado:

- La importancia de una dieta variada y equilibrada, es decir, que proporciona la nutrición necesaria y variada, que no implica un excesivo consumo de algunos componentes a costa de otros, y además un estilo de vida saludable.
- La cantidad del alimento requerido para obtener el efecto saludable.

- Información dirigida a quien debería evitar el consumo.
- Advertencia en productos cuyo consumo en exceso pueda suponer algún tipo de riesgo.

Como se ha indicado, el fundamento científico de las alegaciones es el aspecto principal a tener en cuenta para el uso de declaraciones nutricionales y de salud o propiedades saludables, y las industrias comercializadoras deben justificarlas mediante el análisis de la totalidad de los datos científicos y la ponderación de las pruebas disponibles.

Por otra parte, no se autorizarán las siguientes declaraciones de propiedades saludables:

- Que la salud podría verse afectada si no se consume el alimento de que se trate.
- Las que hagan referencia al ritmo o la magnitud de la pérdida de peso.
- Las que hagan referencia a recomendaciones de médicos o profesionales de la salud.

Es importante destacar que en el Reglamento se recoge expresamente que la formulación de la Declaración tiene que hacerse en términos suficientemente precisos y que sea comprensible por el consumidor medio.

La documentación acreditativa de la alegación deberá:

1. Demostrar que efectivamente existe un efecto nutricional o fisiológico, beneficioso en el alimento.
2. Tendrá que garantizarse que la sustancia objeto de la declaración está presente en el producto en cantidades que sean suficientes, o en cantidades suficientemente reducidas para producir el efecto nutricional o fisiológico declarado.
3. Se tendrá que probar que el efecto nutricional se alcance con la cantidad de alimento que sea razonable esperar que se consuma.

Por tanto, es preciso un control riguroso de las declaraciones de salud y de los alimentos que pueden llevarlas, pues éstas deben estar basadas en pruebas científicamente contrastadas.

Declaraciones sobre reducción del riesgo de enfermedad

Son aquellas que afirmen, sugieran o den a entender que el consumo de un alimento o de uno de sus constituyentes reduce significativamente un factor de riesgo de aparición de una enfermedad. Un factor de riesgo se puede estimar asociado con el riesgo de desarrollar una enfermedad, que puede servir para predecir su desarrollo.

Deberá indicarse que la enfermedad a que se refiere la declaración tiene múltiples factores de riesgo y la alteración de uno de esos factores puede tener un efecto beneficioso. A la hora de valorar los factores de riesgo, se puede usar la "International Statistical Classification of Diseases and Related Health", de la OMS, http://www.who.int/classifications/icd/en/ (OMS, 1994).

Medidas transitorias (UE, 2006)

El periodo transitorio desde la puesta en vigor del Reglamento para mantener los

productos comercializados o etiquetados antes de la aplicación del mismo, que no cumplieran lo recogido en las disposiciones analizadas, ya ha finalizado (31 de julio de 2009).

Sin embargo, los productos que lleven marcas registradas o marcas existentes antes del 1 de enero de 2005 que no cumplan el presente Reglamento podrán seguir comercializándose hasta el 19 de enero de 2022, fecha a partir de la cual se les aplicarán las disposiciones del presente Reglamento.

Lista de alegaciones de salud

Actualmente se han elaborado estas listas en los distintos Estados miembros, que se han presentado a nivel nacional, pero deben coordinarse para asegurar la necesaria coherencia.

La Comisión consultará a la EFSA sobre las listas presentadas y finalmente se estima que se aprobará por el Comité Regulador a lo largo del año 2010.

En aras de la transparencia y a fin de evitar una multiplicidad de solicitudes en relación con declaraciones que ya se han evaluado, la Comisión debe crear y actualizar un Registro público de las listas de esas declaraciones, tanto de las aceptadas como de las rechazadas, aunque en el futuro una misma alegación puede cambiar, de aprobada a rechazada y viceversa.

Guía científico-técnica para la preparación y presentación de las solicitudes de autorización de alegaciones de salud

La EFSA publicó un documento en julio de 2007, en el que se facilitó información del Panel Científico de Productos Dietéticos, Nutrición y Alergias, a propuesta de la Comisión, sobre la preparación y presentación necesaria para la autorización de una alegación sobre salud (aplicación), relativa al artículo 14 del Reglamento: declaraciones de reducción del riesgo de enfermedad y declaraciones relativas al desarrollo y la salud de los niños (EFSA, 2007a). Inicialmente, el objetivo de esta guía era ayudar a las empresas en la preparación y presentación de sus solicitudes de autorización de las alegaciones que figuran en el artículo 14 (UE, 2006). Pero está actualizada para cubrir las solicitudes de inclusión de Alegaciones de Salud correspondientes al artículo 13, que estén basadas en nuevos estudios científicos (EFSA, 2007b).

En la página web de la EFSA, figura con la misma referencia una guía científico-técnica de la EFSA en esa línea como documento final, con un formato común para ayudar a los solicitantes en la preparación de un dossier bien estructurado.

Además de incluir información relevante para el cumplimiento del Reglamento 1924/ 2006, esta guía analiza cada una de las exigencias para que la documentación cumpla los requisitos necesarios para la tramitación de la alegación y los formularios para la aplicación. La figura 1 muestra de forma esquemática los nueve anexos recogidos en las cinco partes en las que se ha estructurado la guía. La información recogida es muy completa sobre la documentación a suministrar para solicitar una alegación de salud o reducción del riesgo de enfermedad.

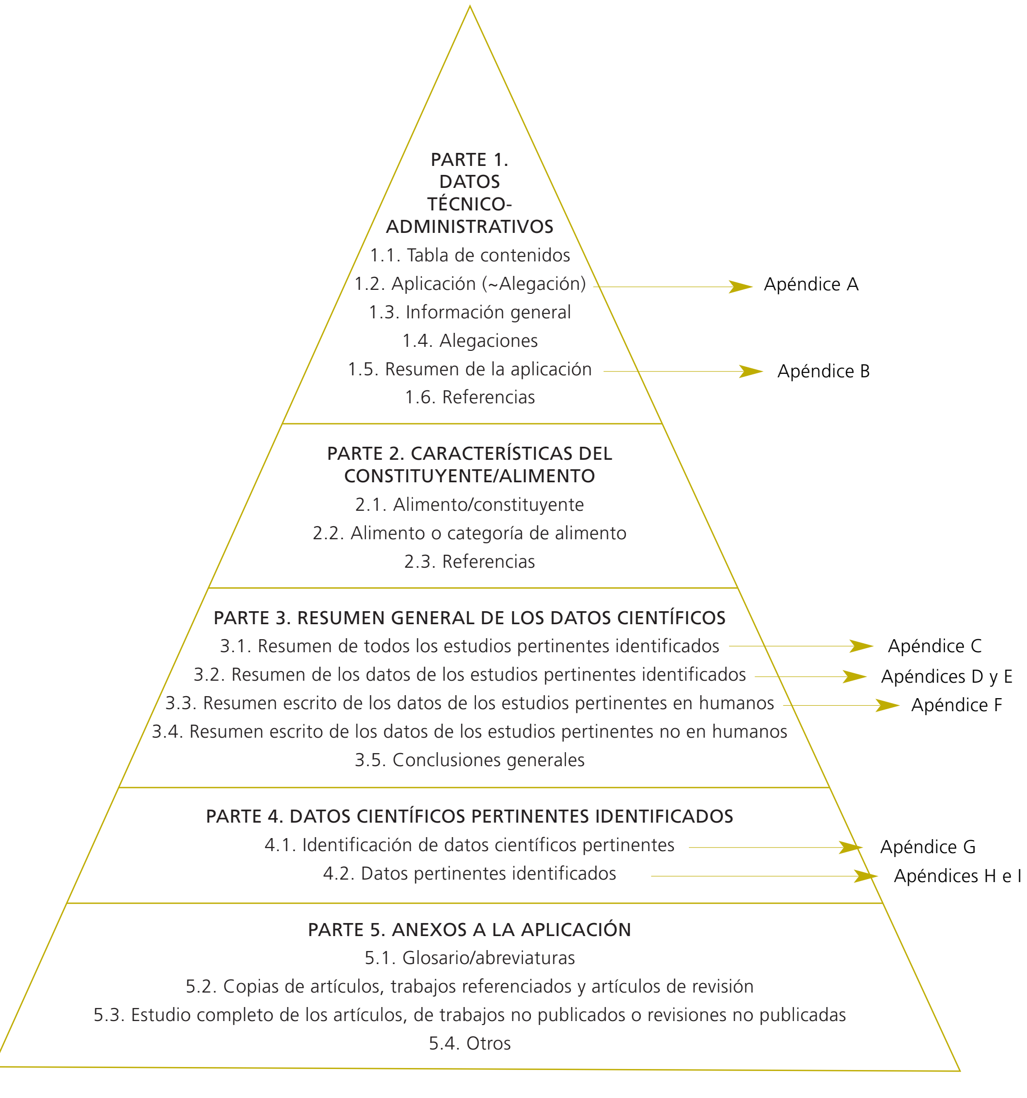


Figura 1. Resumen de la Guía científico-técnica para la preparación y presentación de solicitudes de autorización de alegaciones de salud o de reducción de riesgo de enfermedad, *elaborada por el Panel Científico de Productos Dietéticos, Nutrición y Alergias. Modificado de EFSA, 2007.*

La primera parte incluye, además de los datos propiamente administrativos, información técnica sobre la naturaleza de la aplicación y si la alegación ha sido evaluada científicamente o sometida a autorización dentro o fuera de la Unión Europea. Se recoge en esa parte, asimismo, información a incluir sobre la cantidad del alimento requerida para obtener el efecto de la alegación y si es compatible con una dieta equilibrada, así como especificaciones en el caso de que un consumo en exceso suponga un riesgo y otras restricciones de uso.

La segunda parte contiene información específica sobre características físico-químicas del alimento y datos del proceso de elaboración, estabilidad y biodisponibilidad del constituyente del producto.

La tercera parte recoge una propuesta de redacción de la alegación *(health-claim)*, incluyendo las especificaciones de uso, razonando la población diana, precauciones en grupos sensibles y otras restricciones, así como ejemplos de formas de presentación de la alegación. Por tanto debe incluir los datos y resumen de los estudios científicos: ensayos *in vitro*, ensayos con animales de experimentación y ensayos clínicos realizados en humanos, sobre la relación entre el consumo del alimento/ingrediente y la alegación. En la aplicación figura el grado de precisión que hay que identificar en cada uno de los ensayos. Los datos de estudios en animales y modelos pueden incluirse como evidencia de apoyo, tal como explicar el mecanismo implicado en el efecto sobre la salud. Para la preparación de los resúmenes de los estudios de intervención y observacionales en humanos, se indica que se presentarán reflejando el grado de evidencia de los mismos, resaltando los aspectos más relevantes.

La cuarta parte incluye la identificación de todos los datos científicos, publicados o no, a favor o en contra, para sustentar la alegación y razones de la no inclusión de los estudios que no se recogen.

La quinta parte recoge la copia de todos los artículos, revisiones, referencias e informes relacionados con la aplicación.

Se han publicado asimismo normas para las solicitudes de autorización de declaraciones de propiedades saludables (UE, 2008).

En cuanto a los estudios para la fundamentación científica de una alegación, el panel técnico-científico de la EFSA recomienda:

- Los estudios deben haberse hecho con el alimento o ingrediente para el que se solicita la alegación.
- Se tiene que haber utilizado un biomarcador apropiado para la alegación propuesta.
- Las condiciones de los estudios en humanos se deben corresponder con las condiciones de uso propuestos para la alegación.
- Los estudios en humanos se deben llevar a cabo en un grupo representativo de la población a la cual va dirigida la alegación.
- Los estudios en animales e *in vitro* deben apoyar el efecto en humanos.

Desde AESAN, en línea con la EFSA, se facilita información a las empresas interesadas, con el objetivo de facilitar la preparación de expedientes para la evaluación de propiedades saludables de los alimentos.

Consideraciones finales

En el campo de los alimentos funcionales, además de seguir investigando los efectos de las características nutricionales de los alimentos en la salud, es imprescindible seguir aportando evidencias científicas sobre acciones específicas de interés para la salud de componentes e ingredientes de los alimentos, para poder cumplir las exigencias del Reglamento en vigor.

Bibliografía recomendada

EFSA (2007a). Opinión del Panel Científico de Productos Dietéticos, Nutrición y Alergias (Adoptada el 6 de julio de 2007). http://www.efsa.europa.eu/en/science/nda/nda_opinions/claims/ej530_guidance_health_claims.html

EFSA (2007b). Final scientific and technical guidance for applicants for preparation and presentation of the application for authorisation of a health claim:Scientific and technical guidance for the preparation and presentation of the application for authorisation of a health claim (Request N.° EFSA-Q-2007-066).http://www.efsa.europa.eu/en/science/nda/nda_opinions/claims/ej530_gui dance_health_claims.html

OMS (1994). International Statistical Classification of Diseases and Related Health. http://www.who. int/classifications/icd/en/

UE (2000). Directiva 2000/13/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 20 de marzo de 2000, relativa a la aproximación de las legislaciones de los Estados miembros en materia de etiquetado, presentación y publicidad de los productos alimenticios (DO L 109 de 6.5.2000, p. 29).

UE (2006). Reglamento CE N.° 1924/2006 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 20 de diciembre de 2006, relativo a las declaraciones nutricionales y de propiedades saludables en los alimentos (DOCE n.° L12/18, de 18 de diciembre de 2006). Corrección de errores (DOCE n.° L 404, de 30 de diciembre de 2006) y DOCE n.° 3-18, 18 de enero de 2007.

UE (2008). Reglamento (CE) N.° 353/2008 de la Comisión, de 18 de abril de 2008, por el que se establecen normas de desarrollo para las solicitudes de autorización de declaraciones de propiedades saludables con arreglo al artículo 15 del Reglamento (CE) n.° 1924/2006 del Parlamento Europeo y del Consejo.

UE (2010). Reglamento (UE) N.° 116/2010 de la Comisión, de 9 de febrero de 2010, por el que se modifica el Reglamento (CE) n.° 1924/2006 del Parlamento Europeo y del Consejo en lo relativo a la lista de declaraciones nutricionales.

Balance riesgo/beneficio de los alimentos funcionales

Dra. Carmen Vidal Carou

Introducción

Los denominados alimentos funcionales son desde hace años una realidad creciente en el mercado. Referirse al riesgo de estos alimentos puede parecer contradictorio, ya que por definición son productos que aportan un beneficio para la salud más allá del valor nutritivo que posean. No obstante, también es válido para ellos el principio de que el beneficio o el riesgo pueden ser cuestión de dosis o de buena o mala praxis.

Aunque los ingredientes funcionales son conceptualmente muy diferentes de los aditivos alimentarios, a los efectos de hacer una valoración del tipo riesgo/beneficio de su uso, se puede recurrir a la trilogía que clásicamente se ha utilizado desde hace ya muchos años para aceptar o no un aditivo, es decir, al análisis de su necesidad, seguridad y eficacia. Obviamente esta valoración debe enmarcarse en el contexto actual de las relaciones entre alimentación y salud, bajo una perspectiva científica, y considerando el concepto de seguridad en toda su amplitud y no sólo como la ausencia de efectos tóxicos directos.

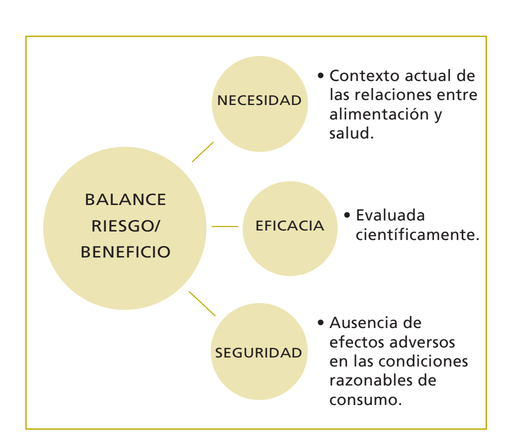


Figura 1. Bases para el análisis del balance riesgo/beneficio de los alimentos funcionales.

¿Son necesarios los alimentos funcionales?

El consenso para aceptar que una alimentación desequilibrada supone un factor de riesgo importante para la aparición de ciertas enfermedades y que una alimentación variada y compensada (equilibrada) puede representar un efecto protector es hoy generalizado, pero surgen discrepancias al plantear si una combinación adecuada, cuantitativa y cualitativa, de alimentos es suficiente para alcanzar los efectos beneficiosos ("alimentación funcional") o si hay que complementar la dieta actual con algunos alimentos o componentes de los mismos con efectos específicos y positivos sobre la salud.

Para valorar la eventual necesidad de los alimentos funcionales, podemos partir

de lo que señala el informe de la Organización Mundial de la Salud (OMS, 2002) sobre la salud en el mundo, en el que se destaca que las enfermedades crónicas no transmisibles, como las enfermedades cardiovasculares, ciertos tipos de cáncer o la diabetes, entre otras, son ya responsables de las 2/3 partes de las muertes en todo el planeta. Más preocupante aún, en este mismo informe se advierte que esta proporción está aumentando y que si no se invierte la tendencia pronto llegarán a ser la causa del 73% de las muertes en todo el mundo. Actualmente ya se consideran la causa del 80% de la mortalidad en los considerados países desarrollados o del sobreconsumo alimentario. Asumiendo estas estimaciones de la OMS es realmente difícil no valorar cualquier medida o iniciativa que pueda ayudar a modificar las previsiones y, en este sentido, los alimentos funcionales, no siendo obviamente la panacea, pueden tener su papel.

Para el desarrollo de estas enfermedades, además de la genética, cada vez está más aceptado que hay un componente o factor de riesgo relacionado con el estilo de vida y particularmente con la alimentación. Así, la obesidad, el sedentarismo, la hipertensión arterial, la hipercolesterolemia y el consumo insuficiente de frutas y verduras son, tal como señala la OMS, factores clave. Aceptada esta relación entre alimentación y salud, para mejorarla caben al menos dos estrategias: la primera y principal es continuar insistiendo en la necesidad de cambiar los malos hábitos alimentarios a fin de conseguir una alimentación más saludable, y la otra podría ser la de hacer cambios en la composición de los alimentos para adaptarlos a las particularidades de las necesidades alimentarias y nutricionales de los consumidores de hoy, es decir, modificar los alimentos para hacerlos más saludables, ya sea por eliminación de aquellos componentes que hoy se consumen en exceso o por la incorporación de los que son deficitarios en comparación con los patrones de una dieta saludable.

La primera alternativa es, sin duda, corregir los malos hábitos alimentarios y de estilo de vida, ya que en general es cierto que ningún alimento funcional aportará nada que una buena dieta no pueda aportar. Esto que parece relativamente fácil, a la hora de la verdad no lo es y como prueba basta recordar la tantas veces reiterada recomendación de aumentar el consumo de frutas y verduras, como vía natural para obtener vitaminas, antioxidantes y otros componentes bioactivos. A pesar de los numerosos consejos en esta línea, hay que reconocer que el éxito en términos de cambios de hábitos de la población es relativamente modesto. Así, mediante encuestas se sabe que los consumidores conocen esta recomendación, porque mayoritariamente responden que para mejorar su dieta han de aumentar el consumo de frutas, verduras y hortalizas, pero también mediante encuestas se demuestra que la ingesta de este tipo de productos sigue siendo más baja de lo recomendable. Tampoco es una buena señal que ante la pregunta de si considera que sus hábitos alimentarios son saludables, un 80% de los encuestados responda que lo son mucho o bastante saludables (Barómetro de consumo 2004, Funda-

ción Grupo Eroski). Si no hay una conciencia de que los hábitos alimentarios no son saludables, es mucho más difícil que se adopten medidas para cambiarlos.

Ante estos hechos, lógicamente, hay que insistir en las recomendaciones dietéticas, pero, además, la pregunta a responder es si se puede hacer algo más. Parece difícil en el contexto actual pronunciarse negativamente ante cualquier medida que ayude a mejorar la salud y reducir la incidencia de las denominadas enfermedades de la civilización o del sobreconsumo, por la vía de la alimentación, o por cualquier otra, y es precisamente en este marco donde hay que valorar si tienen cabida o justificación, es decir, si son necesarios, los alimentos funcionales.

Algunos de estos alimentos lo que hacen, en realidad, es aportar, porque primero se les han añadido, algunos de los componentes bioactivos que de forma natural contienen los vegetales (fibra alimentaria, fitoesteroles, flavonoides, algunas vitaminas, etc.). Otro factor dietético relacionado con el desarrollo de enfermedades es el consumo excesivo de grasa y especialmente de grasa saturada. Este factor de riesgo se puede, obviamente, reducir si se aumenta el consumo de productos vegetales y se reduce el de productos de origen animal. Esta sería la alternativa de elección, pero, si esto no se hace, parece ilógico renunciar a que en el mercado haya productos con la fracción grasa reducida o modificada para hacerla más acorde a las necesidades y conveniencias nutricionales actuales. Así, por ejemplo, para alcanzar las proporciones de ω-3 recomendadas, se puede evidentemente aumentar el consumo de pescado, especialmente el pescado azul, o se puede también recurrir a productos enriquecidos en ω-3. ¿Qué alternativa es mejor? Sin duda, el consumo de los principios bioactivos en sus fuentes naturales, pero, en este tema, como en tantos otros, "lo mejor no debe ser enemigo de lo bueno".

Tomando como ejemplo las enfermedades cardiovasculares, que son, junto con el cáncer, las principales causas de mortalidad en las sociedades desarrolladas o del sobreconsumo alimentario, cualquier medida que ayude a reducir su incidencia tendría que ser bienvenida y ello incluye tanto la promoción de hábitos alimentarios y de estilo de vida saludables, como también el consumo de "alimentos cardiosaludables", que lo son de forma natural o porque se ha modificado su composición para conseguirlo, por ejemplo, añadiendo ω-3, fitoesteroles, antioxidantes naturales o fibra prebiótica.

En cualquier caso, no obstante, los alimentos funcionales no son una panacea y no deberían ser un recurso fácil para compensar dietas inadecuadas o insuficientes, aunque pueda ser más cómodo consumir un alimento funcional que dedicar la debida atención al conjunto de la dieta. La primera regla para una correcta alimentación sigue siendo una dieta suficiente, variada y equilibrada, que si es así ya incluirá los componentes funcionales propios de la naturaleza de los alimentos ingeridos. No hay que olvidar tampoco que los alimentos funcionales nacieron pensando en las poblaciones de riesgo o afectadas por ciertas

patologías muy difundidas, no para la población sana.

¿Son seguros los alimentos funcionales?

Una pregunta habitual respecto a los alimentos de composición modificada para hacerlos más saludables es si este nuevo tipo de productos puede suponer riesgos desde el punto de vista de la seguridad alimentaria. La respuesta tampoco es fácil. Como norma general, hay que decir que está garantizada la ausencia de efectos tóxicos en los consumidores a las dosis razonables y/o aconsejadas de consumo. Sin embargo, en algún caso puede existir algún riesgo (figura 2), especialmente si son mal empleados:

a. En cantidades superiores a las recomendadas.

b. Si su consumo desplaza un tratamiento farmacológico.

c. Si no se siguen posibles recomendaciones paralelas de consumo, como, por ejemplo, incorporarlos en una dieta rica en productos vegetales.

Así, ocurre, por ejemplo, en el caso del consumo elevado y regular de productos enriquecidos con esteroles vegetales, que puede producir un descenso del 10 al 20% en los niveles de carotenoides plasmáticos. Para compensar este hecho conocido, se recomienda consumir este tipo de productos en el marco global de una dieta rica en productos vegetales.

Este es un tema complejo, porque el mal uso de estos productos depende en última instancia del consumidor, que a menudo no tiene la formación necesaria



Figura 2. Posibles riesgos asociados al consumo de alimentos funcionales

para entender las pautas recomendadas y las razones de las mismas, lo que facilita que no las cumpla. Otra pregunta verdaderamente difícil de responder es hasta dónde se puede exigir que el consumidor sea un experto en nutrición, con capacidad para interpretar correctamente la información que se puede encontrar en el etiquetado y la publicidad de estos alimentos. Y, también, hasta dónde es razonable que las etiquetas de los alimentos lleguen a parecer prospectos de medicamentos, con dosis, indicaciones, precauciones, etc.

Una posible percepción equivocada por parte de los consumidores del efecto del alimento funcional puede suponer un riesgo si esta percepción, por ejemplo, le hace modificar pautas farmacológicas establecidas. Así, no es impensable asumir que algunos consumidores con problemas de hipercolesterolemia puedan llegar a creer que consumiendo los productos que les ofrece el mercado, con el eslogan de que le ayudan a reducir el colesterol, se encuentren en condiciones de abandonar o descuidar un trata-

miento farmacológico o incluso que, con la falsa tranquilidad de que está consumiendo productos que le bajan su colesterol, se puedan permitir ciertas licencias dietéticas que podrían empeorar su hipercolesterolemia.

Igualmente, no puede olvidarse tampoco para los alimentos funcionales el principio de Paracelso, que es válido para todas las sustancias, incluso los nutrientes. De acuerdo con este principio, en función de la dosis se puede pasar de efectos beneficiosos a efectos perjudiciales. En este sentido ya hay diversas referencias y polémicas abiertas sobre el riesgo de un consumo excesivo de ciertos antioxidantes, como los carotenos, de ω-3 y de isoflavonas de la soja, por ejemplo. Algunos antioxidantes en dosis elevadas pueden actuar como prooxidantes y también existe mucha literatura que relaciona la ingesta de isoflavonas con ciertos tipos de cáncer. En cuanto a los ω-3, hay que recordar que debido a su naturaleza química son sustancias muy fácilmente oxidables que, si no están adecuadamente protegidas por el tipo y la cantidad de antioxidante requerida, pueden dar lugar a radicales libres y peróxidos, que tienen bien reconocido su potencial efecto cancerígeno. Por tanto, en las dosis adecuadas, estos compuestos pueden ser muy positivos para la salud, pero a dosis altas sus efectos no sólo no son favorables sino que incluso pueden ser contraproducentes.

Un campo muy poco estudiado hasta el momento es el posible papel que pueden tener los alimentos funcionales en el de por sí mismo complejo tema de las interacciones entre alimentos y medicamentos. Ya existen datos, aunque poco sistematizados, referentes a algunos efectos adversos derivados de un sobreconsumo de ciertas vitaminas. Así, por ejemplo, una sobredosis de vitamina C se ha relacionado con un mayor riesgo de complicaciones tromboembólicas asociadas a ciertos anticonceptivos orales. Igualmente, una ingesta demasiado elevada de ácido fólico se ha relacionado con una menor eficacia del antiepiléptico fenitoína, que se traduce en una mayor frecuencia de crisis epilépticas, debido a que la sobredosis de vitamina parece acelerar la metabolización del fármaco. También, un exceso de consumo de calcio en forma de suplementos puede tener efectos indeseables, no sólo por la ampliamente conocida interacción del calcio con diversos antibióticos debido a la formación de precipitados insolubles y, por tanto, no absorbibles en el tracto intestinal, sino porque dosis altas de este mineral tienen efectos alcalinizadores de la orina y esto repercute en una modificación de los equilibrios eliminación/reabsorción a nivel renal de diversos fármacos. Otro ejemplo de interacción documentada es la que se produce entre la fibra de avena (fibra soluble, fermentable en el colon, prebiótica) y el fármaco hipocolesterolemiante lovastatina. La administración conjunta produce un incremento de los niveles plasmáticos de LDL-colesterol (entre un 12 y un 60%), debido a una reducción significativa de la absorción del fármaco. Cabe señalar que tanto la fibra de avena, como la lovastatina, en diferente magnitud, son adecuadas para el control de la hipercolesterolemia, pero lo que no parece adecuado es tomarlas conjuntamente.

Las interacciones citadas son sólo ejemplos puntuales, más o menos conocidos, de un problema del que quizás estemos apreciando sólo la punta del iceberg. Es cierto que los pocos datos disponibles se han obtenido con sobredosis importantes del nutriente o ingrediente o componente funcional (en forma de complementos alimentarios o de nutracéuticos), pero no dejan de ser una llamada de atención que debe invitar a la prudencia a la hora de enriquecer los alimentos con estos compuestos y, por supuesto, a la hora de consumirlos. El viejo dicho de que “todos los excesos son malos” es aplicable también para ellos.

¿Son eficaces los alimentos funcionales?

Los consumidores preocupados por su salud y, en particular, por las relaciones entre alimentación y salud (bien comprendidas o no) pueden ser más vulnerables delante de mensajes que describan las propiedades saludables de un producto y que esa sensibilidad sea determinante para su adquisición y consumo. En los últimos años, todos, o la gran mayoría de los sectores alimentarios, han intentado encontrar o añadir a sus productos aquel componente que le permita destacar como particularmente saludable. En algunos casos esto se ha hecho con un fundamento científico riguroso, con estudios clínicos o de intervención que demuestran la eficacia del producto y justifican la declaración de efecto saludable alegado. Por el contrario, en otros casos, lo menos que se puede decir es que las propiedades beneficiosas señaladas no tienen suficiente aval científico en términos de estudios bien diseñados que las demuestren.

No parece razonable dudar, por ejemplo, de la eficacia de los ω-3 en el control de la hipertrigliceridemia o de la eficacia de los fitoesteroles en la reducción de la absorción del colesterol, o del efecto de los probióticos en la estimulación del sistema inmunitario, porque hay una alta coincidencia en los resultados obtenidos en los numerosos estudios que se han realizado. Pero, desafortunadamente, esto no es generalizable a todos los productos que alegan propiedades saludables en su publicidad. Así, también se encuentran casos como el de la carnitina para el que se señalan efectos saludables como “molécula quemagrasa”, o como las propiedades saludables atribuidas al zumo de noni, que van desde el control del peso hasta el cáncer, pasando por la diabetes, el control del sueño, la presión, la digestión, etc., que carecen de un apoyo científico mínimamente contrastado. En algunos casos la duda puede no ser tanto el efecto declarado, sino la cantidad o dosis necesaria para ejercerlo.

Por tanto, además de considerar la necesidad y la seguridad, se debe demostrar también la eficacia de los alimentos funcionales y se deben evitar declaraciones falsas, exageradas o sesgadas sobre sus propiedades. Durante bastantes años existió un vacío legal que favoreció la publicidad de alimentos o ingredientes funcionales alegando propiedades saludables poco o nada contrastadas científicamente. En enero de 2007 se publicó el Reglamento (CE) n.º 1924/2006, cuyo objeto es precisamente regular el etiquetado, presentación y publicidad de

las propiedades nutricionales y saludables de los alimentos. Aunque pudiera parecer evidente que lo declarado tuviera que ser cierto, uno de los puntos fuertes del citado Reglamento es que impone por primera vez la obligación de que la evaluación científica sea la base para la autorización de cualquier tipo de declaración relacionada con la salud. El fundamento científico de la declaración tiene que ser ratificado por expertos de la Autoridad Alimentaria Europea (European Food Safety Authorithy –EFSA–), una vez realizada una evaluación científica del nivel más elevado posible. La EFSA tiene que decidir, en función de la información disponible, si el pretendido efecto tiene fundamento o no, si es real o no. Aunque con una terminología distinta, obligar a que lo que se declara sea científicamente cierto es en esencia lo mismo que exigir que se demuestre que el producto es capaz de ejercer el efecto declarado y, por tanto, es exigir que se demuestre su eficacia.

Tal como se describe en uno de los considerandos del citado Reglamento, una declaración debe estar fundamentada científicamente mediante la toma en consideración de la totalidad de los datos disponibles y la ponderación de la evidencia científica. Esto, que sin duda representa una fortaleza de la norma, puede ser también un punto débil, debido a la dificultad de tomar decisiones en función del análisis y la ponderación de trabajos científicos, que no siempre son coincidentes en cuanto a sus conclusiones. Ciertamente, se pueden establecer criterios o parámetros para valorar los trabajos científicos, pero a nadie se le escapa que para muchos de los componentes potencialmente saludables existen resultados no coincidentes que hacen que pueda ser bastante complicado pronunciarse de una forma taxativa, siendo necesarias investigaciones posteriores para confirmar, o no, los efectos beneficiosos.

El estudio de cómo se debe enfocar la evaluación del fundamento científico fue uno de los principales objetivos de la Acción Concertada Passclaim ("Process of the Assessement of Scientific Support for Claims on Foods"), coordinada por ILSI-Europa. Según las conclusiones de los expertos que han desarrollado esta acción, sólo puede validarse científicamente una declaración si se demuestra el efecto declarado en seres humanos. Otros estudios, como los que se hacen en animales de experimentación, los estudios *in vitro*, a nivel celular o molecular, o los de genómica, no tienen peso suficiente por sí mismos para validar científicamente una declaración, pero pueden aportar valor complementario y ser útiles para aportar información sobre mecanismos de acción y para ayudar a la identificación de marcadores adecuados.

De los dos grandes tipos de estudios que se pueden realizar en humanos: observacionales o epidemiológicos y de intervención, son precisamente estos últimos los que se requieren para la validación científica de la declaración. Y, dentro de éstos, los de elección son los estudios controlados y "randomizados" (Randomized Controlled Trials –RCT–). Dado que es fundamental que los efectos sean reproducibles, debería disponerse de más de un estudio RCT. Para su diseño se recomienda tener en cuenta los crite-

rios resumidos en la tabla 1, que reflejan la rigurosidad con la que deben plantearse estos estudios y que muy probablemente son tenidos en cuenta por el panel NDA (Dietetic products, Nutrition and Allergies) de la EFSA en el proceso de valoración de la fundamentación científica de las declaraciones de propiedades nutricionales y saludables que está realizando.

Es evidente que el grado de exigencia que imponen las recomendaciones del Passclaim es muy alto y, a la vista de los dictámenes emitidos, parece que la EFSA ha asumido este grado de exigencia. Una postura muy rigurosa desde el punto de vista científico o normativo puede llevar a no aceptar ningún tipo de declaración hasta no tener la absoluta certeza del efecto beneficioso, con lo cual podría perderse la oportunidad de contribuir a una mejora de la salud durante el tiempo necesario para realizar las confirmaciones que fueran oportunas. Una postura más pragmática podría ser que, siempre y cuando se asegurara que el consumo no lleva asociado riesgo para la salud, hubiera una menor exigencia y se permitiera un tiempo para garantizar la eficacia con nuevos estudios que, por ejemplo, se realizaran obligatoriamente siguiendo un protocolo previamente establecido y aceptado por todos los implicados en el proceso. Se trataría, en definitiva, de algo tan lógico como es saber las reglas del juego antes de jugar.

También en este aspecto el precedente de los aditivos alimentarios puede mostrar un posible camino a seguir. Así, cabe recordar que algunos aditivos, a los que se les reconocía un claro efecto beneficioso sobre el alimento, durante un tiempo tuvieron asignada una Ingesta Diaria Admisible (IDA) temporal, a la espera de completar los estudios que permitieran su asignación definitiva. Un inconveniente de esta política de actuación podría ser el asumir que quizás lo que hoy se aprobaría, dentro de unos años no se podría sustentar. Esto podría generar confusión en la sociedad, repitiéndose una historia que todos conocemos, como es el cambio de consideración del aceite de oliva en los años 70 respecto a la actualidad o el cambio de valoración de la grasa del pescado en relación a los problemas de hipercolesterolemia. Una buena comunicación basada en la claridad y transparencia podría sin duda mitigar los eventuales efectos indeseables que de esta hipotética situación pudieran derivarse.

Los alimentos funcionales están al alcance de todas las personas, por lo que el consumidor es aquí responsable de lo que ingiere, y de sus eventuales efectos, y tiene derecho a ser debidamente informado. Es por ello que otro aspecto destacable del Reglamento (CE) n.º 1924/2006 es la exigencia de que las declaraciones sean comprensibles por el consumidor medio, que se define como una persona normalmente informada y razonablemente atenta y perspicaz. Es fácil imaginar que esta figura puede ser jurídicamente objeto de muchas interpretaciones, pero aún así representa una clara voluntad de que la descripción del efecto beneficioso debe ser comprensible por los consumidores, ya que obviamente una declaración que no se comprenda es inútil y una que se entienda erróneamente puede inducir a engaño. Ahora bien, cabe ser conscientes de que puede

Tabla 1. Criterios que deben atenderse en los estudios de intervención (RCT) que permitan la validación científica de los efectos saludables (eficacia) que pueden declarar los alimentos funcionales (conclusiones de la acción concertada Passclaim).

Criterios	Observaciones
Grupos de estudio representativos del grupo "diana"	En función del tipo de alimento/componente, hay que seleccionar los grupos de estudio (edad, género, dieta, peso corporal y altura, origen étnico, diferencias genotípicas, estilo de vida –actividad física, hábito tabáquico–, etc.) que mejor se ajusten a los objetivos que se quieran alcanzar. Por ejemplo, parece haber diferencias étnicas en la eficacia de péptidos antihipertensivos, y también se sabe que existe un gran polimorfismo genético en los genes que controlan el metabolismo de ácido fólico y las isoflavonas. Igualmente, puede no tener sentido, por ejemplo, utilizar como grupo de estudio a los vegetarianos en el caso de un producto que vaya a ser destinado al público en general, o estudiar la eficacia de un producto anti-obesidad en un grupo de población de peso normal, o estudiar un producto destinado a reducir la osteoporosis en mujeres jóvenes o en hombres.
Controles adecuados	La selección del grupo control no siempre es fácil. El patrón de consumo de las poblaciones es bastante constante y la introducción de un nuevo alimento puede provocar que se deje de consumir otro, o que se consuma en menor proporción. Este menor consumo podría ser en parte responsable del efecto observado. Esto es lo que se denomina el efecto pasivo, y un buen ejemplo lo encontramos en el efecto de reducción sobre el colesterol plasmático que provoca la sustitución de la grasa saturada por poli-insaturada. ¿La responsabilidad de esta reducción es debida al efecto propio de la grasa poli-insaturada o a que se ha reducido la ingesta de saturada? Otro ejemplo, la proteína de soja y el riesgo cardiovascular: estudios epidemiológicos correlacionan consumo de soja y menor riesgo, pero ¿esto es debido a la soja por sí misma o a que en las poblaciones en las que hay un consumo más elevado de soja hay un menor consumo de carnes y, por tanto, de grasa mayoritariamente saturada? Idealmente los estudios deben ser ciegos, es decir, que los participantes y los responsables (simple-ciego o doble-ciego) no sepan cuál es el grupo control y cuál o cuáles son los grupos de estudio. Cuando el producto que se estudia se pueda "esconder" dentro del alimento, esta es la opción preferible, pero no siempre es posible. Así, por ejemplo, si se pretendiera valorar un efecto positivo del consumo de fruta, el grupo control no debería consumir o consumir menos fruta, y sería difícil no diferenciar entre los dos grupos. Lo mismo se podría decir si la incorporación del componente a estudiar provoca cambios en las propiedades organolépticas del alimento.
Cantidad de alimento en el estudio consistente con el patrón de consumo real	La dosis o cantidad del alimento o del componente que se está valorando debe ser la misma en los estudios que en el uso final que se le vaya a dar al producto. No tiene sentido estudiar el efecto a unas dosis y luego consumirlos en los alimentos a otras. Aquí hay que prestar atención porque, a veces, para "asegurar el tiro" se pueden hacer estudios a dosis altas que luego no se ajustan al consumo normal del producto final.

Tabla 1. Criterios que deben atenderse en los estudios de intervención (RCT) que permitan la validación científica de los efectos saludables (eficacia) que pueden declarar los alimentos funcionales (conclusiones de la acción concertada Passclaim) *(continuación)*.

Criterios	Observaciones
La influencia de la matriz del alimento y del contexto dietético sobre el efecto a demostrar	El efecto tiene que ponerse en evidencia en el alimento tal como va a ser consumido. Por tanto, no es suficiente estudiar el efecto del componente aislado, sino que debe demostrarse que el mismo se alcanza con el producto final. En la matriz alimentaria puede haber componentes que interfieran en la absorción o biodisponibilidad del componente y esta posibilidad deberá contemplarse, especialmente si se trata de un componente que va a estar presente en más de una formulación. En el caso de componentes cuyo destino sea ejercer un efecto local a nivel intestinal, por ejemplo, los prebióticos y probióticos, hay que asegurar que el componente llega a este nivel sin ser sustancialmente modificado por el proceso digestivo. La biodisponibilidad de un compuesto no tiene por qué ser la misma si éste está incorporado en un zumo o en unas galletas, ya que puede ser necesaria una cierta cantidad de grasa para la absorción. Por tanto, a la hora de valorar los estudios, tendrán más peso aquellos que contemplen el mismo producto o tipo de productos para el que se solicita la declaración. Más complejo aún, puede ser conveniente valorar el conjunto de la ingesta que se va a dar junto con el alimento estudiado. Si se va a tomar en el desayuno, la influencia de los otros alimentos que se pueden ingerir con el desayuno…; por ejemplo, en un producto que se añada a cereales, habría que valorar la influencia que puede tener sobre su biodisponibilidad la ingesta conjunta de leche, etc. Igualmente, hay que tener en cuenta si el alimento va a ser sometido a tratamiento térmico.
Seguimiento (monitorización) del grado de cumplimiento durante el estudio	El seguimiento del grado de cumplimiento de la ingesta del alimento o del componente en estudio es otro aspecto importante. Un bajo cumplimiento puede ser la causa de que se falle en la demostración del efecto; se trataría de un “falso negativo”. Para valorar el grado de cumplimiento, los responsables del estudio pueden fiarse de lo que dicen los participantes respecto a su grado de cumplimiento del protocolo establecido o se pueden utilizar marcadores del grado de cumplimiento, que se puedan detectar en sangre, orina o en el aire espirado; por ejemplo, marcar el alimento en estudio con p-aminobenzoico, que se puede detectar en orina.
Tratamiento estadístico adecuado para validar la hipótesis	Los estudios que pueden utilizarse como base de una validación científica deben apoyarse en una base estadística para su diseño (estimación del tamaño del estudio para obtener resultados con significación estadística). Para calcular el tamaño de la muestra, previamente, es necesario tener conocimientos sobre la variabilidad que se puede esperar en los resultados, ya que cuanto mayor sea ésta, mayor será el tamaño de muestra necesario para tener resultados significativos.

Tabla 1. Criterios que deben atenderse en los estudios de intervención (RCT) que permitan la validación científica de los efectos saludables (eficacia) que pueden declarar los alimentos funcionales (conclusiones de la acción concertada Passclaim) *(continuación)*.

Criterios	Observaciones
Tratamiento estadístico adecuado para validar la hipótesis *(continuación)*	Una vez realizado el estudio, también deben utilizarse herramientas estadísticas para obtener conclusiones significativas. En muchos casos, se aprecian diferencias entre los grupos control y de estudio, pero las diferencias no son estadísticamente significativas. Según Passclaim, estos estudios por sí mismos no serían suficientes para servir de base para la validación de un efecto, pero no son tampoco desechables, porque analizando las causas de por qué no son significativos, se puede reforzar con ellos los estudios en los que el efecto sí resulta estadísticamente significativo.
Duración adecuada de la exposición y del seguimiento	Los estudios deben tener una duración adecuada en cuanto a exposición (ingesta) y seguimiento de los efectos. Este es un problema añadido en los estudios de dieta/salud en comparación, por ejemplo, con los estudios de fármacos, ya que el efecto de los alimentos normalmente es más suave y puede ser necesario un mayor tiempo de ingesta y de seguimiento para que sea apreciable. En algunos casos, los efectos pueden ser inmediatos o aparecer en muy poco tiempo, tras una única dosis, por ejemplo, el efecto de los alimentos con bajo índice glucémico en la glucemia, la insulinemia y la saciedad posingesta; en otros casos, se pueden requerir semanas, como en el efecto de fibra prebiótica sobre la función intestinal o de los fitoesteroles sobre el colesterol plasmático, y en otros, pueden tardar meses o incluso años en aparecer, por ejemplo, el efecto de la suplementación con calcio en la densidad ósea, o el efecto protector de la ingesta de alimentos ricos en fibra y con un índice glucémico bajo en el desarrollo de diabetes o de enfermedades cardiovasculares, o el efecto protector de algunos compuestos frente al cáncer. En estos casos, el estudio de intervención no es abordable si no se dispone de marcadores intermedios de los efectos finales que se quieren demostrar. Otro punto de interés es conocer si el efecto es sostenido cuando se suspende la administración del producto, o si es dependiente de un aporte continuo; por ejemplo, en el caso de probióticos es importante conocer la persistencia de los cambios que producen en la flora intestinal.
Caracterización de las dietas y de otros factores relevantes del estilo de vida en los grupos de estudio	En los estudios nutricionales con humanos es fundamental caracterizar las dietas y aspectos relevantes del estilo de vida, tanto del grupo control como de los grupos de estudio, ya que estos factores pueden influir en los resultados. Por ejemplo, si se quiere evaluar el efecto antioxidante de alguna vitamina en la reducción del cáncer, es necesario saber cuál es la ingesta base de vitamina procedente de la dieta en los grupos de estudio. Para ello se puede recurrir a encuestas alimentarias bien diseñadas, a pesar del problema de que los encuestados pueden en algunos casos infra-declarar el consumo de algunos alimentos (ricos en grasas, alcohol,

Tabla 1. Criterios que deben atenderse en los estudios de intervención (RCT) que permitan la validación científica de los efectos saludables (eficacia) que pueden declarar los alimentos funcionales (conclusiones de la acción concertada Passclaim) *(continuación)*.

Criterios	Observaciones
Caracterización de las dietas y de otros factores relevantes del estilo de vida en los grupos de estudio *(continuación)*	ricos en azúcar) y a tablas de composición de alimentos (con todas las limitaciones que tienen en cuanto a la variabilidad de microcomponentes), o bien se puede recurrir a marcadores de ingesta o exposición, como sería el nivel plasmático de la vitamina en estudio o los niveles urinarios de la vitamina o sus metabolitos (evidentemente estos marcadores deben estar antes validados). Esta aproximación es más exacta, aporta más fiabilidad, pero también es más difícil de realizar y hace más costoso el estudio.

ser complicado conjugar rigor científico y claridad en los mensajes, ya que la expresión de una propiedad en términos científicos suele estar llena de matices que pueden ser difíciles de entender por el consumidor medio.

En definitiva, y como conclusión, hay que destacar que en el contexto actual de la alimentación en las sociedades desarrolladas, los alimentos funcionales pueden tener un papel destacado como protectores o coadyuvantes en el tratamiento de ciertas enfermedades y con ello contribuir eficazmente a la salud individual y colectiva. Ante ellos no debe haber ni entusiasmos excesivos ni desconfianzas "a priori" y, por supuesto, no deben responder simplemente a razones de *"marketing"*. Para evitar que ciertas formas de promoción simplifiquen en exceso los efectos o sesguen indebidamente la naturaleza y magnitud de sus propiedades beneficiosas, es importante que su eficacia esté avalada por los estudios científicos adecuados y que su consumo se realice por la población diana a la que se destinan. El balance riesgo/beneficio debe hacerse caso a caso, valorando la necesidad de los beneficios que aporta y su eficacia para proporcionar los efectos deseados, y esto debe compensar claramente los posibles riesgos de sobredosificación o de mala praxis.

Bibliografía recomendada

Aggett PJ, Antoine JM, Asp NG, Bellisle F, Contor L, Cummings JH, Howlett J, Müller DJG, Persin C, Pijls TJ, Rechkemmer G, Tuijtelaars S, Verhagen H. PASSCLAIM. Process for the assessment of Scientific Support for claims on foods. Eur J Nutr 2005; 44(suppl. 1):I1-30.

Antoñanza Serreres J. No hay alimentos buenos o malos… ¿o sí? [Sobre cómo los excesos legislativos del Comisario Kyprianou nos conducen a un mercado desequilibrado y fomentan la confusión de los consumidores]. Revista de Derecho Alimentario online. Febrero 2008; 14-5.

Ashwell M. Concepts of functional foods. ILSI Europe Concise Monograph Series, Brussels. 2002.

Bardón Iglesias R, Franco Vargas E, Gómez Mateo JV, Mendoza Rodríguez C, Sáez Martínez S. Cómo publicar e informar al consumidor sobre alimentos funcionales desde la industria alimentaria. El Reglamento (CE) n.º 1924/2006 sobre declaraciones nutricio-

nales y de propiedades saludables. Alimentaria 2007; 67-82.

Barómetro de consumo 2004. Fundación Grupo Eroski. http://barometro.fundacion eroski.es/web/es/2004/

Castell Garralda V, Dehesa Ganuza V, Díaz de Lezana L, Hidalgo Moya JR, Mata Albert E, Palencia A, Vidal Carou MC. El Nuevo reglamento sobre declaraciones nutricionales y de propiedades saludables en los alimentos. Guía de interpretación de la SESAL. (Sociedad Española de Seguridad Alimentaria) 2007; 26 pp. http://www.sesal.org/documents/guia_interpretacion_reglamento.pdf

González-Vaqué L, Romero-Melchor S. Publicidad y etiquetado de los productos alimenticios: el Reglamento n.º 1924/06 relativo a las declaraciones nutricionales y de propiedades saludables. Negocios-Temas de Hoy 2007; 200:19-30.

Guarner F, Azpiroz F. La evaluación de los alimentos funcionales. En: Juárez M, Olano A, Morais F (eds.). Alimentos funcionales. Madrid, Fundación Española para la Ciencia y la Tecnología (FECYT) 2005; 11-22.

ILSI Europe. Concepts of Functional Food. Concise Monograph Series 2002; 40 pp.

ILSI Europe. Scientific Concepts of Functional Foods in Europe: Consensus Document. British Journal of Nutrition 1999; 81(1):S1-S27.

ILSI Europe. Scientific Criteria for evaluating health effects of food components. Crit Rev Food Sci Nutr 2002; 42(suppl.):651-76.

International Food Information Council (IFIC) Foundation. Alimentos funcionales. Food Today 2002; 18.

International Food Information Council (IFIC) Foundation. Alimentos funcionales. Los básicos de EUFIC, 4 (2003). http://www.ific.org/sp/quickfacts/alimentos funcionales/index.cfm

International Food Information Council (IFIC) Foundation. El etiquetado alimentario y las alegaciones nutricionales y de propiedades saludables. Food Today 2007; 59.

Juárez M, Olano A, Morais F. (Grupo de coordinación). Alimentos funcionales. Madrid: Fundación Española para la Ciencia y la Tecnología; 2005.

Lafuente A. Estudios clínicos de componentes y alimentos funcionales. Alimentación, Nutrición y Salud 2006; 2-8.

Mazza G. Alimentos funcionales. Aspectos bioquímicos y de procesado. Acribia, Zaragoza. 2000.

Palou A, Serra F, Picó C. General aspects on the assessment of functional foods in the European Union. Eur J Clin Nutr 2003; 57 (suppl. 1):S12-7.

Reglamento (CE) n.º 1924/2006 del Parlamento Europeo y del Consejo relativo a las declaraciones nutricionales y de propiedades saludables en los alimentos. Diario Oficial de la Unión Europea (18-01-2007), L: 12-18 (2007).

Roberfroid M. Aliments fonctionnels. Tec & Doc, Paris. 2002.

Serrano Ríos M, Sastre Gallego A, Cobo Sanz JM.ª (eds.). Tendencias en Alimentación Funcional. Temas seleccionados. Instituto Danone, España. 2005.

Vidal Carou MC. Alegaciones y publicidad en los alimentos funcionales: objetivos y límites del Reglamento que los regula. En Nutrición y alimentación: Nuevas perspectivas. (Profesor Manuel Serrano Ríos y José Antonio Mateos, eds.). Ed. McGraw-Hill Interamericana 2008; 15:253-76.

Vidal Carou MC. Alimentos funcionales: algunas reflexiones en torno a su necesidad, seguridad y eficacia y a cómo declarar sus efectos sobre la salud. Humanitas. Humanidades Médicas 2008; 24:1-34.

Vidal Carou MC, Mariné Font A. ¿Cuándo deben recomendarse los alimentos funcionales? JANO 2006; 1.617:30-3.

WHO. Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases. WHO Technical Report Series 2002; 916.

El aceite de oliva como alimento saludable

Dr. Ángel Gil Hernández y Dr. Emilio Martínez de Victoria Muñoz

Papel de la grasa en la nutrición humana

Los objetivos nutricionales para la población española establecen que del total de energía suministrada por la dieta, las grasas deben aportar entre un 30-35%. El aceite de oliva virgen es la principal grasa de adición y para su uso en las técnicas culinarias, en los países de la ribera del mediterráneo.

El 98% de la grasa de la dieta son triacilglicéridos, con cantidades, significativamente, menores de fosfolípidos y colesterol, este último procedente de alimentos de origen animal.

La grasa tiene unos procesos digestivos (digestión y absorción) complejos ya que es un compuesto hidrófobo en un medio acuoso (hidrófilo). Esta característica hace necesaria la intervención de moléculas y procesos que minimicen la insolubilidad de la grasa en dicho medio.

Los triacilglicéridos que ingerimos con la grasa alimentaria deben ser emulsionados para mantenerlos en suspensión y aumentar la superficie de contacto incrementánsose así la eficacia de la lipasa pancreática que es la encargada de su digestión. La actuación de esta enzima da lugar a 2-monoacilglicéridos y ácidos grasos libres como productos de la digestión. Estos productos de la digestión de la grasa se agregan en pequeñas partículas, las micelas, junto con las sales biliares y los fosfolípidos alimentarios y los secretados con la bilis. Estos agregados moleculares llevan en su interior los productos de la digestión de las grasas y además colesterol y vitaminas liposolubles (A, D, E, K). Una vez cerca de los enterocitos, los productos de la digestión de la grasa, al ser liposolubles, pueden atravesar la membrana celular.

Una vez en el interior de la célula intestinal, estos productos de la digestión son reesterificados, formándose, de nuevo, triacilglicéridos, fosfolípidos y ésteres de colesterol. Para su salida al torrente sanguíneo es necesaria la formación de unas partículas, de las que entran a formar parte proteínas (apoproteínas) y que se denominan lipoproteínas, y concretamente las partículas que se forman y son secretadas por los enterocitos son los quilomicrones (QM), aunque también se secretan lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) en menor proporción. Todas estas partículas transportan, mayoritariamente, triacilglicéridos.

Los QM y VLDL por actuación de la lipoproteína lipasa, localizada en la superficie del endotelio capilar, cede ácidos grasos al tejido adiposo (QM, VLDL) y a otros tejidos periféricos (VLDL). Las VLDL son mayoritariamente liberadas en el hígado. Las lipoproteínas de baja densidad (LDL) son ricas en colesterol que lo trans-

portan desde el hígado a los tejidos periféricos, incluida la pared arterial. Las lipoproteínas de alta densidad (HDL) tienen como principal función el transporte inverso del colesterol de distintos tejidos corporales hacia el hígado, donde facilita su captación y eliminación hepática a través de la síntesis, a partir de él, de ácidos biliares que se secretan en bilis. Estas funciones de las LDL y HDL las han relacionado con la arteriosclerosis y el mayor riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares.

Dentro de las funciones de la grasa de la dieta en el organismo, cabe destacar: 1) Actúa como principal fuente de energía de la dieta. El valor calórico de un gramo de grasa es de 9 kcal. Siendo, además, el principal depósito de energía del organismo ya que constituye el 15-21% del peso corporal en hombre adulto y entre el 21 y 29% en la mujer adulta; 2) Tiene un papel estructural en la formación de las membranas celulares (fosfolípidos principalmente y colesterol), de importancia muy relevante en el mantenimiento de la integridad funcional de las células de tejidos y órganos; 3) A partir de ella se forman compuestos de gran importancia biológica, como las hormonas esteroideas, vitaminas (vitamina D_3), ácidos biliares y eicosanoides (prostaglandinas, prostaciclinas, tromboxanos y leucotrienos); 4) Tiene un papel defensivo frente a traumatismos; 5) Afecta a las funciones reproductoras. En la mujer, la disminución de los almacenes de grasa corporal, por debajo de determinados valores, dan lugar a amenorrea y, por tanto, a infertilidad y, finalmente, 6) Determinan, en gran medida, la palatabilidad de los alimentos, lo que repercute de forma directa sobre la ingesta.

Valor nutricional del aceite de oliva

El aceite de oliva aporta, como todas las grasas, 9 kcal/g. Tiene ciertas peculiaridades respecto a otras grasas de adición a la dieta (en especial de semillas), como el perfil de ácidos grasos y la presencia de otros compuestos bioactivos. Estas características explican sus repercusiones funcionales diferenciales respecto a otras grasas presentes en nuestra dieta.

El perfil de ácidos grasos de las distintas grasas y aceites alimentarios es importante desde el punto de vista de la relación grasa-salud. Los tres tipos principales de ácidos grasos presentes en las grasas son: saturados, monoinsaturados y poliinsaturados, aunque existen otras clasificaciones; en ésta se atiende al grado de insaturación.

Teniendo en cuenta la clasificación antes mencionada, se puede observar que las proporciones de cada uno de estos ácidos grasos en distintas grasas y aceites alimentarios son diferentes (figura 1). Las grasas procedentes de animales terrestres (carnes de cerdo, ternera, cordero, leche y derivados) son ricas en ácidos grasos saturados junto con algunas grasas de origen vegetal como las de coco y palma. Los aceites de semillas presentan un gran porcentaje de ácidos grasos poliinsaturados, en su mayor parte de la serie n-6 y en menor proporción de la serie n-3. Las grasas y aceites de pescado son especialmente ricos en ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga o muy larga de la serie n-3.

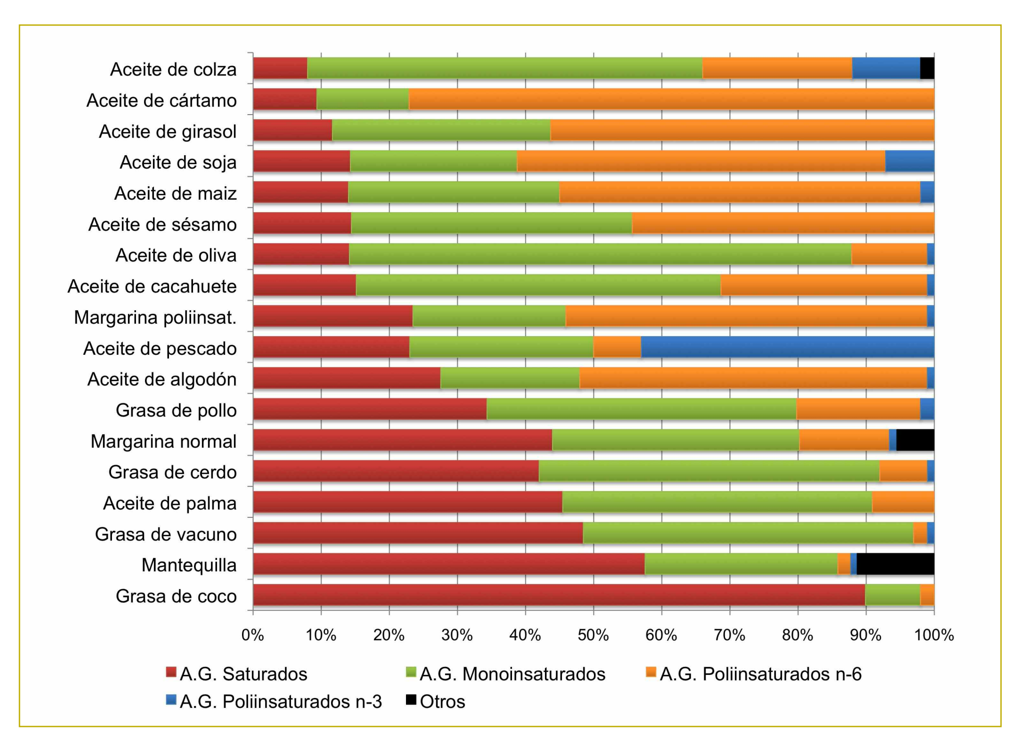


Figura 1. Composición en ácidos grasos de distintas grasas alimentarias.

En el aceite de oliva predominan los ácidos grasos monoinsaturados y en especial el ácido oleico (18:1 n-9).

Esta descripción confirma las diferencias entre las diferentes grasas alimentarias en lo que se refiere a su composición en ácidos grasos, que se traducen en modificaciones de su papel funcional tras ser ingeridas y absorbidas, en especial en dos aspectos: la formación de membranas biológicas en las que pueden modificar sus propiedades o afectar a una serie de estructuras y moléculas asociadas a ellas y en la formación de eicosanoides con distintas propiedades funcionales dependiendo del ácido graso a partir del que se han formado (Mataix y Martínez-Victoria, 1988).

La fracción insaponificable está formada por una serie de sustancias que, aparte de participar en el mantenimiento de la estabilidad de la propia grasa donde se encuentran e influir en sus propiedades organolépticas, tienen efectos positivos sobre el organismo ya que actúan como vitaminas, antioxidantes e hipocolesterolémicos. En la figura 2 se recogen algunos de los presentes en el de oliva virgen (Mataix y Martínez-Victoria, 1988). Hay que mencionar que el contenido en la fracción insaponificable puede modificarse, por pérdidas, tras los tratamientos a los que puede someterse el aceite antes de su comercialización, como ocurre en los procesos de refinado de los aceites de semillas.



COMPONENTES	ppm
Alcoholes terpénicos	3.500
Esteroles	2.500
Hidrocarburos	2.000
Escualeno	1.500
Compuestos fenólicos	350
Beta-caroteno	300
Alcoholes alifáticos	200
Tocoferoles	150
Ésteres	100
Aldehídos y cetonas	40

Figura 2. Componentes de la fracción insaponificable del aceite de oliva virgen.

Efectos del aceite de oliva sobre el sistema digestivo

El aceite de oliva tiene efectos a distintos niveles en el sistema digestivo respecto a otras grasas alimentarias. Estos efectos diferenciales se han descrito en la motilidad gastrointestinal, las secreciones gástrica, pancreática y biliar y en los procesos de absorción intestinal.

En relación con la secreción gástrica, se ha observado un efecto inhibidor de la secreción de ácido gástrico y de los niveles de gastrina en plasma. El efecto descrito hace aconsejable al aceite de oliva como estrategia eficaz en la prevención y terapia nutricional de patologías gastrointestinales relacionadas con un exceso de acidez gástrica (Serrano *et al.*, 1997).

El aceite de oliva también parece comportarse de forma diferente a otros aceites y grasas sobre la función del páncreas exocrino, modificando la secreción de enzimas digestivas y el volumen de secreción a través de cambios en los niveles circulantes de péptidos gastrointestinales (CCK, PP, PYY, entre otros) (Yago *et al.*, 1997).

Efectos del aceite de oliva sobre el sistema cardiovascular. Aterosclerosis y trombosis

Actualmente parece bien establecido que el aceite de oliva tiene un papel pre-

ventivo y terapéutico en el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares. Los efectos se atribuyen mayoritariamente a su elevado contenido en ácido oleico, un ácido graso monoinsaturado. Sin embargo, en los últimos años distintos estudios han puesto de manifiesto el posible papel de las sustancias antioxidantes presentes en el residuo insaponificable en relación con el desarrollo de la aterosclerosis.

La aterosclerosis es una enfermedad compleja con numerosos factores de riesgo entre los que destaca la hipercolesterolemia. Esta situación ocurre por un desajuste en la homeostasis del colesterol corporal. Los efectos beneficiosos del aceite de oliva en la aterosclerosis se atribuyen a su acción hipocolesteromiante mediada por una mayor excreción biliar de colesterol, bien como tal o en forma de ácidos biliares. Por otra parte, tanto el ácido oleico como diversos compuestos antioxidantes presentes en los aceites de oliva virgen limitan la oxidación de las LDL disminuyendo su poder aterogénico.

Estudios recientes sugieren que tanto el ácido oleico como algunos antioxidantes, por su poder antiinflamatorio, también ejercen un efecto inhibidor en la expresión genética tanto de marcadores químicos del proceso inflamatorio como de moléculas de adhesión, al haberse descrito que la inflamación juega un papel relevante en el proceso aterosclerótico.

Las concentraciones elevadas de colesterol y de LDL constituyen dos de los principales factores de riesgo de la aterosclerosis. En la última década se han publicado numerosos estudios que indican que el aceite de oliva no ejerce un efecto neutro sobre las lipoproteínas plasmáticas, sino que por el contrario disminuye el colesterol ligado a la fracción de baja densidad de las lipoproteínas (LDL) y aumenta o evita la disminución de la fracción de alta densidad (HDL), encargada básicamente de retirar el exceso de colesterol de los tejidos periféricos.

Los primeros estudios científicos que sugirieron un papel del aceite de oliva en la prevención de las enfermedades cardiovasculares se deben a Ancel Keys y sus colaboradores, quienes en 1952 y posteriormente en 1970 observaron que la incidencia de enfermedad coronaria era muy baja en países como Italia en los que el consumo de grasas moinsaturadas es elevada (Keys *et al.,* 1952; Keys, 1970). Observaciones epidemiológicas posteriores obtenidas de estudios de caso-control, de cohortes y cros-culturales han confirmado que las personas que viven en el área mediterránea, quienes consumen una gran cantidad de vitaminas antioxidantes, tienen un menor riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares (Mahley *et al.,* 1995; Mancini *et al.,* 1995).

Esencialmente todos los estudios llevados a cabo en sujetos humanos en los que el aceite de oliva sustituyó a otras grasas saturadas, especialmente ricas en ácidos grasos 12:0 a 16:0, dio lugar a un descenso en los niveles de colesterol total y de colesterol-LDL (Katan *et al.,* 1995; Grundy, 1997) con un aumento del colesterol-HDL (Mata *et al.,* 1992). En pacientes con hipercolesterolemia de tipo II el aceite de oliva causó un des-

censo en los niveles séricos de colesterol (Sirtori *et al.,* 1993). Particularmente, la sustitución de margarina en la dieta por aceite de oliva da lugar a un descenso del colesterol-LDL y a un aumento del colesterol-HDL (Seppanen-Laakso *et al.,* 1993). El efecto reductor del colesterol-LDL tiene lugar por una disminución en el número de partículas de LDL circulantes (Mattson y Grundy SM, 1985). Se ha publicado un estudio que revisa cuatro metaanálisis relacionados con el efecto de los ácidos grasos monoinsaturados sobre el colesterol plasmático; en tres de ellos se concluye que dichos ácidos grasos son hipocolesterolémicos (Truswell y Choudhury, 1998). Asimismo, en un estudio llevado a cabo con adultos jóvenes se confirmó el efecto hipocolesterolémico del aceite de oliva (Casasnovas *et al.,* 1997) y se ha sugerido que puede deberse exclusivamente a los ácidos grasos monoinsaturados (Pérez-Jiménez *et al.,* 1995) aunque otros autores implican en parte a los fitoesteroles (Howell *et al.,* 1998).

El aceite de oliva presenta un efecto diferencial frente a otros aceites vegetales ricos en ácidos grasos poliinsaturados o monoinsaturados, previniendo el aceite de oliva la bajada de colesterol-HDL (Lichtenstein *et al.,* 1993) a diferencia de los primeros. Se ha postulado un mecanismo para explicar el efecto del aceite de oliva sobre el colesterol-HDL basado en la competencia de los quilomicrones remanentes y las HDL por la lipasa hepática (OffBruin *et al.,* 1993). En cualquier caso, el consumo de aceite de oliva aumenta el flujo de colesterol desde el interior de los fibroblastos humanos hacia el exterior, reduciendo la concentración intracelular de éste y aumenta la degradación de las LDL (Sola *et al.,* 1993). Por otra parte, el aceite de oliva parece tener un efecto directo sobre los niveles de apoproteínas A-1, CIII y apoE en ancianos en los que aumentan respecto a sujetos que consumen aceite de girasol (Santi *et al.,* 1993).

Visioli *et al.* (1995) sugirieron que los antioxidantes naturales presentes en el aceite de oliva podrían desempeñar un papel inhibidor de la formación de productos citotóxicos como los peróxidos lipídicos, retrasando así el comienzo del daño en la aterosclerosis. Asimismo, se ha observado que la oleuropeína, uno de los glucósidos amargos del aceite de oliva virgen, protege a las LDL de la oxidación *in vitro* (Visioli y Galli, 1994).

La ingesta de antioxidantes a través de la dieta, como ocurre con el aceite de oliva rico en polifenoles y tocoferoles, tiene un efecto hipocolesterolémico y reduce la susceptibilidad a la oxidación de las LDL así como la captación de LDL por los macrófagos (Aviram y Eias, 1993; Aviram, 1996). Wiseman *et al.* (1996) han demostrado que no sólo la vitamina E sino que los compuestos fenólicos presentes en el aceite de oliva virgen, particularmente tirosol e hidroxitirosol, son capaces de aumentar la fase de retardo de la oxidación *in vitro* de las LDL. Nuestro grupo de trabajo ha observado que la ingesta de aceite de oliva virgen en conejos con aterosclerosis experimental provocada por ingesta de grasa saturada y colesterol da lugar a una menor susceptibilidad a la oxidación de las LDL en comparación con el aceite de oliva refinado (Ramírez-Tortosa *et al.,* 1998) (figura 3), así como a un menor incremento

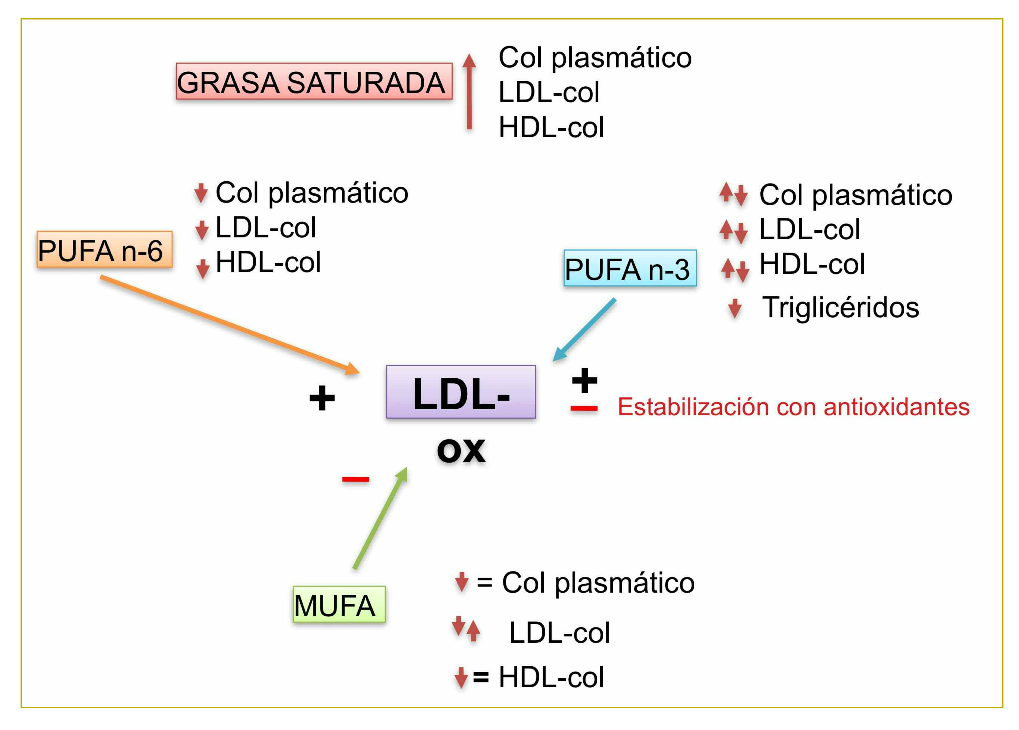


Figura 3. Efecto del tipo de grasa sobre la susceptibilidad a la oxidación de las LDL.

en los hidroperóxidos de las mitocondrias hepáticas (Ramírez-Tortosa MC *et al.,* 1997); estos hechos van aparejados con una menor incidencia y grado de lesiones ateroscleróticas en conejos hipercolesterolémicos (Aguilera, 1999).

Asimismo, nuestro grupo ha descrito que la ingesta controlada de aceite de oliva virgen en pacientes con patología vascular periférica, una enfermedad caracterizada por la estenosis parcial de las arterias de las extremidades inferiores originada por aterosclerosis y alteraciones en el patrón de coagulación y de fibrinólisis, que origina claudicación intermitente, da lugar a una menor susceptibilidad a la oxidación de las LDL en comparación con pacientes que ingieren aceite de oliva refinado (Ramírez-Tortosa *et al.,* 1999a, b).

Estudios llevados a cabo por Mata *et al.* (1997) han demostrado que el aceite de oliva en sujetos sanos da lugar a una menor síntesis de DNA de las células musculares lisas en las placas de aterosclerosis, además de disminuir la concentración plasmática de LDL y de disminuir la susceptibilidad a la oxidación de las LDL. Por otra parte, se ha observado que el aceite de oliva no sólo tiene efectos sobre el metabolismo de las lipoproteínas, sino que eleva los niveles del factor activador del plasminógeno (PAI-1) y disminuye el factor plasmático Xc de la coagulación y el fibrinógeno (Oosthuizen *et al.,* 1994). Además, un derivado del hidroxitirosol presente en la fracción fenólica del aceite de oliva virgen es un potente inhibidor de la agregación pla-

quetaria y de la formación de tromboxano B_2 (Petroni *et al.,* 1995).

Así, el aceite de oliva puede ejercer un doble efecto beneficioso sobre los pacientes con enfermedad vascular periférica no sólo limitando el proceso de formación de placas de ateroma sino interfiriendo los procesos de trombogénesis y de fibrinólisis. Finalmente, en conejos con hipercolesterolemia experimental se ha observado que el aceite de oliva disminuye los depósitos de colesterol en el arco aórtico (Nielsen *et al.,* 1995).

Se ha prestado poca atención al efecto de los ácidos grasos monoinsaturados sobre el sistema inmunitario en el ser humano a pesar de que este sistema es parte inherente de los eventos inflamatorios que ocurren en la aterosclerosis y que algunos estudios en animales de experimentación han demostrado potentes efectos inmunomoduladores. En un estudio de doble ciego llevado a cabo recientemente se ha demostrado que en hombres adultos el consumo de aceite de oliva virgen por un periodo de dos meses da lugar a un descenso en la expresión de la molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1) por las células mononucleares periféricas, lo que puede tener implicaciones relevantes en el desarrollo de la aterosclerosis y de enfermedades inflamatorias (Yaqoob *et al.,* 1998).

Más recientemente, se ha descrito, en un modelo *in vitro* de aterogénesis basado en células endoteliales cultivadas estimuladas con TNF-α, que el ácido oleico disminuye la expresión de algunas moléculas de adhesión como VCAM-1 y reduce de forma paralela la del factor de transcripción nuclear NFκB que controla el proceso de activación endotelial (Massaro *et al.,* 1999). También se ha encontrado una menor expresión de VCAM-1 *in vitro*, después de incubar células endoteliales aisladas de cordón umbilical humano con oleato sódico (Carluccio *et al.,* 1999). Esto indica la posible influencia beneficiosa del aceite de oliva sobre la dieta en las enfermedades inflamatorias, como actualmente se considera a la aterosclerosis.

Aceite de oliva y cáncer

Se conoce que la cantidad de grasa de la dieta se relaciona con distintos tipos de cáncer (colon, mama, estómago, páncreas, próstata, etc.), sin embargo no está bien establecido si hay alguna influencia del tipo de grasa de la dieta, es decir, de su composición en ácidos grasos. Para el cáncer de colon y el de mama se ha sugerido que las dietas occidentales, con un 40% o más de sus calorías procedentes de las grasas, tienen un efecto facilitador en el desarrollo de este tipo de neoplasias. Las grasas animales con una alta proporción de ácidos grasos saturados o las ricas en ácidos grasos monoinsaturados (aceite de oliva) presentan un menor poder en la promoción de lesiones tumorales, mientras que las grasas ricas en ácidos grasos poliinsaturados de la serie n-6 muestran un alto papel promotor de estos tipos de tumores.

La bibliografía disponible pone de manifiesto que el consumo de dietas ricas en aceite de oliva, junto con otras características de la dieta, que se recogen dentro del término de dieta medite-

rránea (alto consumo de frutas y verduras, bajo consumo de alimentos animales, ingesta de pescado), son compatibles con la baja incidencia de distintos tipos de cáncer. En Grecia, estudios epidemiológicos muestran una baja incidencia de cáncer de mama, lo que relacionan con el alto consumo de aceite de oliva (Trichopoulou y Lagiu, 1997). Asimismo, en el cáncer de colon, las pruebas epidemiológicas y experimentales muestran que las dietas ricas en ácido oleico, mayoritario en el aceite de oliva, y altas en grasa no incrementan el riesgo de aparición de la enfermedad (Takeshita *et al.,* 1997).

Otros estudios confirman que el consumo habitual de aceite de oliva como grasa de adición y culinaria disminuye el riesgo de aparición de ciertos tipos de cáncer, y que esto no sólo se puede atribuir a su alto contenido en ácido oleico sino a otros componentes de la fracción insaponificable (vitaminas, compuestos fenólicos, etc.), en especial los que tienen actividad antioxidante (hidroxitirosol, oleuropeína, etc.) (Simonsen *et al.,* 1998).

Los estudios disponibles en la bibliografía muestran que el aceite de oliva puede actuar a través de varios mecanismos como: a) Modificación de la composición de los fosfolípidos de membrana; b) Afectando la actividad de algunas enzimas implicadas en vías de señalización celular, y en concreto sobre algunas implicadas en la carcinogénesis, como APC, RAS y p53; c) Influenciando la expresión génica, de modo directo (Colomer R, Menéndez JA, 2006).

En relación con la progresión del tumor, se conoce que el aceite de oliva y los ácidos grasos ω-3 parecen disminuir las de adhesión endotelial al contrario que los ω-6 y esto puede afectar al proceso de metástasis disminuyéndolo (Menéndez JA, Lupu R, 2006).

Aceite de oliva y diabetes mellitus

Existen cada vez más pruebas de que la grasa de la dieta, tanto cuantitativa como cualitativamente, juega un papel importante en la homeostasis de la glucosa y la sensibilidad a la insulina. Se sabe que los ácidos grasos saturados tienen un efecto negativo sobre la sensibilidad a la insulina, mientras los insaturados tienen un efecto beneficioso (Tierney y Roche, 2007).

Diversos estudios sobre el papel de los ácidos grasos monoinsaturados (en alta proporción en el aceite de oliva) han demostrado el papel positivo de éstos mejorando la sensibilidad periférica a la insulina, tanto en sujetos sanos como en diabéticos tipo 2 (Ryan *et al.,* 2004; Soriguer *et al.,* 2004).

Existe un estudio en pacientes con diabetes tipo 2 que muestra que las dietas ricas en monoinsaturados disminuyen los requerimientos de insulina y la glucosa plasmática al compararlos con los obtenidos en una dieta baja en grasa y alta en hidratos de carbono (Garg *et al.,* 1988).

Existen otros estudios en los que encuentran que la ingesta de monoinsaturados, por un aumento del consumo de aceite de oliva, se relaciona con menores concentraciones de glucosa plasmática en ayunas (Trevisan *et al.,* 1990). También en un estudio transversal en

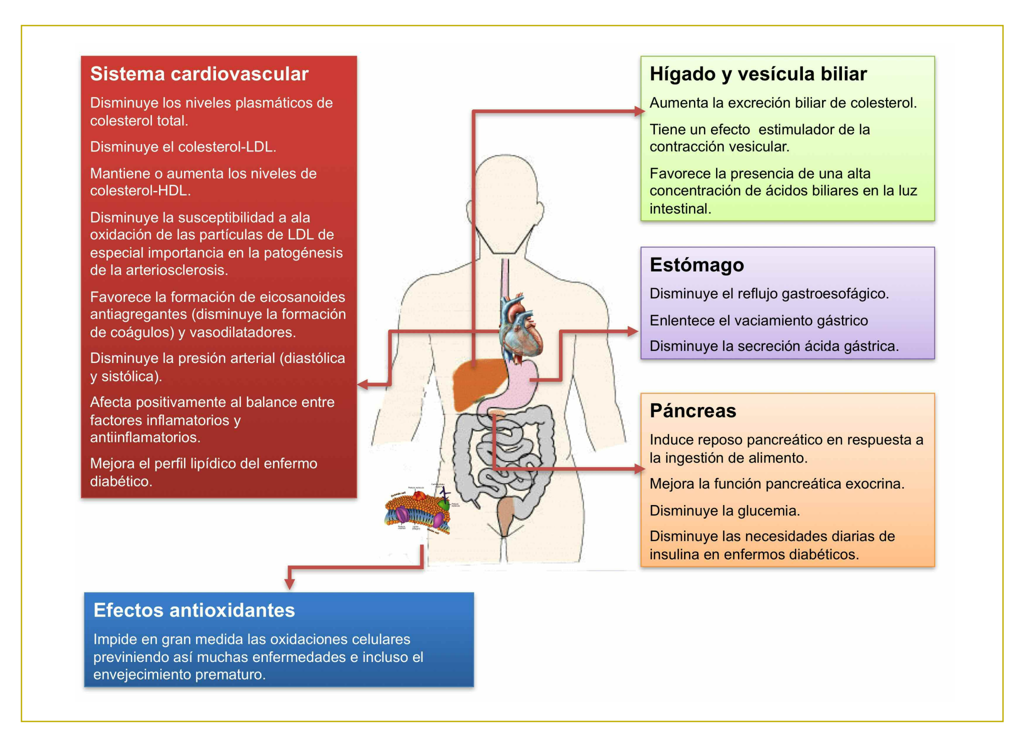


Figura 4. Efectos del aceite de oliva virgen sobre la salud.

España, en el que se utilizó un test de tolerancia oral de glucosa en unos 500 sujetos, para calcular la resistencia a la insulina y la función de las células beta (HOMA), muestra una correlación favorable entre la ingesta de aceite de oliva y la secreción de insulina por las células beta (Rojo-Martínez *et al.,* 2006).

En la figura 4 se recogen los principales efectos saludables del aceite de oliva.

Bibliografía recomendada

Aguilera C. Influencia de los aceites de oliva, girasol y pescado sobre el desarrollo de aterosclerosis en conejos. Tesis Doctoral, Universidad de Granada. 1999.

Aviram M, Eias K. Dietary olive oil reduces low density lipoprotein uptake by macrophages and decreases the susceptibility of the lipoprotein to undergo lipid peroxidation. Ann Nutr Metab 1993; 37:75-84.

Aviram M. Interaction of oxidized low density lipoprotein with macrophages in atherosclerosis, and the antiatherogenicity of antioxidants. Eur J Clin Chem Clin Biochem 1996; 34:599-608.

Carluccio MA, Massaro M, Bonfrate C, Siculella L, Maffia M, Nicolardi G, Distante A, Storelli C, De Caterina R. Oleic acid inhibits endothelial activation : A direct vascular antiatherogenic mechanism of a nutritional component in the mediterranean diet. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1999 Feb; 19(2):220-8.

Casasnovas Lenguas JA, Crussells Canales MJ, Pelegrin Diaz J, Ferreira-Aguar A, Serrano-Aisa PJ, Del Río Ligorit A, Elosegui-Elorza LM, Celma-Delgado T, Arcarazo García LA, Cuenca Campillo JA, Giner Soria A, Ferreira-Montero IJ. Changes in lipid profile of young persons after substitution of

sunflower oil by olive oil in the diet. Rev Esp Cardiol 1997; 199; 50:843-50.

Colomer R, Menéndez JA. Mediterranean diet, olive oil and cancer. Clin Transl Oncol 2006; 8(1):15-21.

Garg A, Bonanome A, Grundy SM, Zhang Z. J, Unger RH. Comparison of a high-carbohydrate diet with a high-monounsaturated-fat diet in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 1988; 319:829-34.

Grundy SM. What is the desirable ratio of saturated, polyunsaturated, and monounsaturated fatty acids in the diet?. Am J Clin Nutr 1997; 66 (suppl.):988S-90S.

Howell TJ, MacDougall DE, Jones PJ. Phytosterols partially explain differences in cholesterol metabolism caused by corn or olive oil feeding. J Lipid Res 1998; 39:892-900.

Katan MB, Zock PL, Mensink RP. Dietary oils, serum lipoproteins, and coronary heart disease. Am J Clin Nutr 1995; 61 (suppl.): 1.368S-73S.

Keys A, Scardi V, Bergami G. The trends in serum cholesterol with age. Lancet 1952; 209-10.

Keys A. Coronary heart disease in seven countries (1970). Circulation 1970; 41 (suppl. 4): 1-161.

Lichtenstein AH, Ausman LM, Carrasco W, Jenner JL, Gualtieri LJ, Goldin BR, Ordovas JM, Schaefer EJ. Effects of canola, corn and olive oils on fasting and postprandial plasma lipoproteins in humans as part of a National Cholesterol Education Program Step 2 diet. Arterioscler Thromb 1993; 13:1.533-42.

Mahley RW, Palaoglu KE, Atak Z, Dawson Pepin J, Langlois AM, Cheung V, Onat H, Fulks P, Mahley LL, Vakar F, et al. Turkish Heart Study: lipids, lipoproteins, and apolipoproteins. J Lipid Res 1995; 36:839-59.

Mancini M, Parfitt VJ, Rubba P. Antioxidants in the Mediterranean diet. Can J Cardiol 1995; 11(suppl.):105G-9G.

Massaro M, Carluccio MA, De Caterina R. Direct vascular antiatherogenic effects of oleic acid: a clue to the cardioprotective effects of the Mediterranean diet. Cardiologia 1999; 44:507-13.

Mata P, Varela O, Alonso R, Lahoz C, De Oya M, Badimon L. Monounsaturated and polyunsaturated n 6 fatty acid enriched diets modify LDL oxidation and decrease human coronary smooth muscle cell DNA synthesis. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1997; 17:2.088-95.

Mattson FH, Grundy SM. Comparison of effects of dietary saturated, monounsaturated, and polyunsaturated fatty acids on plasma lipids and lipoproteins in man. J Lipid Res 1985; 26:194-202.

Menéndez JA, Lupu R. Mediterranean dietary traditions for the molecular treatment of human cancer: anti-oncogenic actions of the main olive oil's monounsaturated fatty acid oleic acid (18:1n-9). Curr Pharm Biotechnol 2006; 7(6):495-502.

Nielsen LB, Leth-Espensen P, Nordestgaard BG, Foged E, Kjeldsen K, Stender S. Replacement of dietary saturated fat with monounsaturated fat: effect on atherogenesis in cholesterol-fed rabbits clamped at the same plasma cholesterol level. Br J Nutr 1995; 74:509-21.

OffBruin TW, Brouwer CB, Van Linde Sibenius Trip M, Jansen H, Erkelens DW. Different postprandial metabolism of olive oil and soybean oil: a possible mechanism of the high density lipoprotein conserving effect of olive oil. Am J Clin Nutr 1993; 58: 477-83.

Oosthuizen W, Vorster HH, Jerling JC, Barnard HC, Smuts CM, Silvis N, Kruger A, Venter CS. Both fish oil and olive oil lowered plasma fibrinogen in women with high baseline fibrinogen levels.Thromb Haemost 1994; 72:557-62.

Pérez Jiménez F, Espino A, Lépez Segura F, Blanco J, Ruiz Gutiérrez V, Prada JL, López Miranda J, Jiménez Perepérez J, Ordovas JM. Lipoprotein concentrations in normolipidemic males consuming oleic acid rich diets from two different sources: olive oil and oleic acid rich sunflower oil. Am J Clin Nutr 1995; 62:769-75.

Petroni A, Blasevich M, Salami M, Papini N, Montedoro GF, Galli C. Inhibition of platelet aggregation and eicosanoid production by phenolic components of olive oil. Thromb Res 1995; 78:151-60.

Ramírez-Tortosa MC, Aguilera CM, Quiles JL, Gil A. Influence of dietary lipids on lipoprotein composition and LDL Cu2+ induced oxidation in rabbits with experimental atherosclerosis. Biofactors 1998; 8:79-85.

Ramírez-Tortosa MC, Quiles JL, Gil A, Mataix J. Rabbit liver mitochondria coenzyme Q10 and hydroperoxide levels: an experimental model of atherosclerosis. Mol Aspects Med 1997; 18 (suppl.):S233-6.

Ramírez-Tortosa MC, Suárez A, González MC, Mir A, Ros E, Mataix J, Gil A. Effect of extra-virgin olive oil and fish oil enriched supplementation on plasma lipids andsusceptibility of low-density lipoprotein to oxidative alteration in free-living Spanish male patients with peripheral vascular. Br J Nutr 1999a; 18:167-74.

Ramírez-Tortosa, Urbano G, López-Jurado M, Nestares T, González MC, Mir A, González J, Ros E, Mataix J, Gil A. Extra-virgin olive oil more than refined olive oil increases the resistance of low density lipoprotein to oxidation in free-living male patients with peripheral vascular disease. J Nutr 1999b; 129(12):2.177-83.

Rojo-Martínez G, Esteva I, Ruiz de Adana MS, García-Almeida JM, et al. Dietary fatty acids and insulin secretion: a population-based study. Eur J Clin Nutr 2006; 60:1.195-200.

Ryan M, McInerney D, Owens D, Collins P, et al. Diabetes and the Mediterranean diet: a beneficial effect of oleic acid on insulin sensitivity, adipocyte glucose transport and endothelium-dependent vasoreactivity. QJM 2000; 93:85-91.

Santi MJ, Mangas A, Barba A, García Calzado MC, García Osle M, Lorenzo A, Millan J. Effects of dietary oil (olive/sunflower) on the plasmatic apolipoprotein profile. An Med Interna 1993; 10:164-8.

Seppanen Laakso T, Vanhanen H, Laakso I, Kohtamaki H, Viikari J. Replacement of margarine on bread by rapeseed and olive oils: effects on plasma fatty acid composition and serum cholesterol. Ann Nutr Metab 1993; 37:161-74.

Serrano P, Yago MD, Mañas M, Calpena R, Mataix J, Martínez-Victoria E. Influence of type of dietary fat (olive and sunflower oil) upon gastric acid secretion and release of gastrin, somatostatin, and peptide YY in man. Dig Dis Sci 1997; 42(3):626-33.

Simonsen NR, Fernández-Crehuet-Navajas, J, et al. Tissue stores of individual monoinsaturated fatty acids and breast cancer: the EURAMIC study. Europen Community Multicenter Study on Antioxidants, Myocardial Infarction and Breast Cancer. Am J Clin Nut 1998; 68:134-41.

Sirtori CR, Gatti E, Tremoli E, Galli C, Gianfranceschi G, Franceschini G, Colli, Maderna P, Marangoni F, Perego P, et al. Olive oil, corn oil, and n-3 fatty acids differently affect lipids, lipoproteins, platelets and superoxide formation in type II hypercholesterolemia. Am J Clin Nutr 1992; 56:113-22.

Sola R, Motta C, Maille M, Bargallo MT, Boisnier C, Richard JL, Jacotot B. Dietary monounsaturated fatty acids enhance cholesterol efflux from human fibroblasts. Relation to fluidity, phospholipid fatty acid composition, overall composition, and size of HDL3. Arterioscler Thromb 1993; 13: 958-66.

Soriguer F, Esteva I, Rojo-Martínez G, Ruiz de Adana MS, et al. Oleic acid from cooking oils is associated with lower insulin resistance in the general population (Pizarra study). Eur J Endocrinol 2004; 150:33-9.

Takeshita M, Ueda H, Shirabe K, Higushi Y, Yoshida S. Cancer 1997; 79:1.487-93.

Tierney AC, Roche HM. The potential role of olive oil-derived MUFA in insulin sensitivity. Mol Nutr Food Res 2007; 51(10):1.235-48.

Trevisan M, Krogh V, Freudenheim J, Blake, A, et al. Consumption of olive oil, butter, and vegetable oils and coronary heart disease risk factors. The Research Group ATS-RF2 of the

Italian National Research Council. JAMA 1990; 263:688-92.

Trichopoulou A, Y Lagiu P. Worldwide patterns of dietary lipids intake and health implication. Am J Clin Nut 1997; 66:961S-4S.

Trus Truswell AS, Choudhury N. Monounsaturated oils do not all have the same effect on plasma cholesterol. Eur J Clin Nutr 1998; 52:312-5.

Visioli F, Bellomo G, Montedoro G, Galli C. Low density lipoprotein oxidation is inhibited in vitro by olive oil constituents. Atherosclerosis 1995; 117:25-32.

Visioli F, Galli C. Oleuropein protects low density lipoprotein from oxidation. Life Sci 1994; 55:1.965-71.

Wiseman SA, Mathot JN, De Fouw NJ, Tijburg LB. Dietary non tocopherol antioxidants present in extra virgin olive oil increase the resistance of low density lipoproteins to oxidation in rabbits. Atherosclerosis 1996; 120:15-23.

Yago MD, González MV, Martínez-Victoria E, Mataix J, Medrano J, Calpena R, Pérez MT, Mañas M. Pancreatic enzyme secretion in response to test meals differing in the quality of dietary fat (olive and sunflowerseed oils) in human subjects. Br J Nutr 1997 Jul; 78(1):27-39.

Yaqoob P, Knapper JA, Webb DH, Williams CM, Newsholme EA, Calder PC. Effect of olive oil on immune function in middle aged men. Am J Clin Nutr 1998; 67:129-35.

Dieta mediterránea: interés para la salud

Dr. Ángel Gil Hernández y Dr. Emilio Martínez de Victoria Muñoz

Patrón alimentario mediterráneo. Dieta mediterránea

La dieta o dietas mediterránea(s), con tal denominación, empieza(n) a emerger en la década de los años 50 coincidiendo con un estudio de la Fundación Rockefeller en Grecia tras la II Guerra Mundial, y más concretamente en la isla de Creta. Este patrón es característico de las poblaciones que viven en el área mediterránea donde se cultiva el olivo (Barber, 1997). En este estudio se pudo constatar que la ingesta de alimentos de los habitantes de la isla de Creta era muy diferente a la observada en la población norteamericana. La dieta mediterránea no es homogénea y tiene muchos matices dependiendo del país que se considere. Esta diversidad es debida a factores económicos, religiosos y socio-culturales, entre otros, por lo que habría que hablar de patrones alimentarios mediterráneos o de dietas mediterráneas, aunque siempre hay aspectos comunes que la caracterizan.

La alimentación de los habitantes de la isla de Creta constaba principalmente de alimentos de origen vegetal (cereales, legumbres, frutos secos, patatas y frutas), que suponían el 61% de las calorías totales, mientras que los alimentos de origen animal (carnes, huevos, pescados y lácteos) sólo contribuían al 7% de energía de la dieta. Cabe destacar el hecho de que el 29% de las calorías era cubierto por grasa añadida, concretamente aceite de oliva en su mayoría.

De forma global, los alimentos que formaban parte de la alimentación cretense (mediterránea) eran: aceitunas, cereales, legumbres, frutas y verduras en abundancia junto con un consumo limitado de carne de cabra, leche, caza y pescado. Por otro lado, ninguna comida se consideraba completa si no se acompañaba con pan. El aceite de oliva contribuía de forma importante a la ingesta energética. Asimismo, había un consumo regular y moderado de vino.

Cuatro años más tarde, Ancel Keys, intrigado por las bajas tasas de mortalidad cardiovascular en esa región, comenzó un estudio sobre dieta y otros factores de riesgo cardiovascular en siete países, entre ellos Grecia y en concreto Creta (Keys *et al.,* 1966). En su estudio Keys confirma lo descrito por el estudio anterior y afirma que esta dieta es compatible con niveles bajos de colesterol en sangre. Unos años después, el propio Keys en un libro sobre cocina cardiosaludable (Keys & Keys, 1963) hace una revisión de los resultados obtenidos en su estudio proponiendo una serie de recomendaciones o guías alimentarias que coinciden con los objetivos nutricionales y guías alimentarias actuales propuestas para la población norteamericana y de los distintos países de Europa. De hecho,

la pirámide nutricional para la población española propuesta por la Sociedad Española de Nutrición Comunitaria en su documento de consenso de 1995 y de 2004 (figura 1) coincide con la pirámide mediterránea recogida en 1995 en el *American Journal of Clinical Nutrition* (Willet *et al.,* 1995).

Recientemente se ha elaborado una pirámide de la dieta mediterránea (http://www.oldwayspt.org/mediterranean-diet-pyramid) que recoge, de forma actualizada, estas características alimentarias.

En general, la dieta mediterránea:

- Es una dieta variada, en la que se incluyen alimentos de todos los grupos.
- Es una dieta frugal y, por tanto, no muy calórica.
- Está basada en productos frescos, locales y estacionales siempre que es posible.
- Los alimentos son, principalmente, de origen vegetal: cereales, frutas, verduras, legumbres y frutos secos.
- Se caracteriza por una ingesta baja, tanto en frecuencia como en cantidad, de productos lácteos, pollo y huevos, y muy escasa en dulces y otros azúcares refinados y carnes rojas.
- El aceite de oliva es la grasa principal de adición y culinaria en la dieta mediterránea formando parte de guisos de

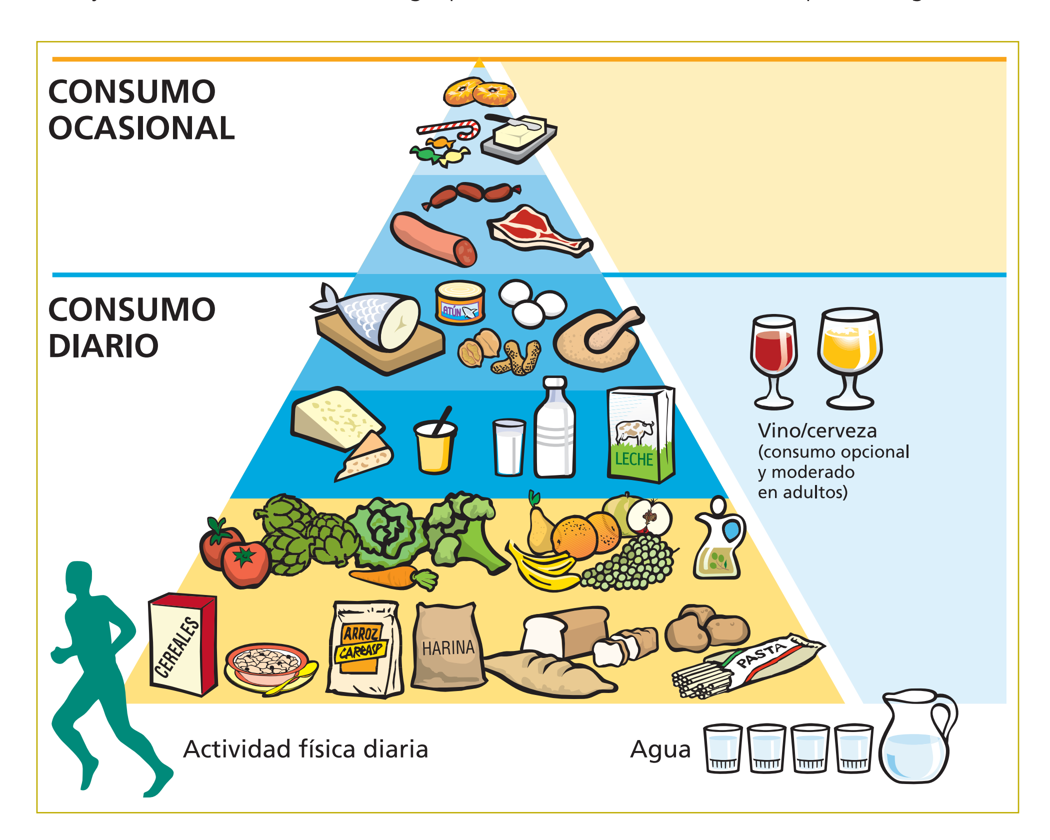


Figura 1. Pirámide mediterránea de la alimentación saludable. SENC 2004.

todo tipo y aderezos de ensaladas (grasa de adición).

- Incluye una ingesta moderada de alcohol procedente de bebidas fermentadas, especialmente vino, y tomadas en las comidas.
- En las poblaciones cerca de la costa hay una ingesta frecuente de pescado, aunque con gran variabilidad entre distintas regiones.

Por tanto, y aunque las definiciones siempre tienen limitaciones, podemos recoger la propuesta realizada en el "Documento de Consenso Internacional sobre Aceite de Oliva y Dieta Mediterránea" que dice textualmente: "*La dieta mediterránea tradicional se caracteriza por la abundancia de alimentos vegetales como pan, pasta, verduras, ensaladas, legumbres, fruta y frutos secos; aceite de oliva como principal fuente de grasa; moderado consumo de pescado, aves de corral, productos lácteos y huevos; pequeñas cantidades de carnes rojas y de bajas a moderadas cantidades de vino consumidas normalmente durante las comidas. Esta dieta es baja en ácidos grasos saturados, rica en hidratos de carbono y fibra y tiene un alto contenido en ácidos grasos monoinsaturados que se derivan principalmente del aceite de oliva*."

Es ilustrativo citar aquí una carta de Ancel Keys a un colega, publicada en *The Physyologist* en el año 82 en la que comenta, desde su casa de Italia, lo siguiente sobre su alimentación habitual: "*… But food is a small item in our budget; we are now almost vegetarians, living year round on the produce of our garden, orchards, and vineyards…*".

Nutrientes y otros componentes bioactivos de la dieta mediterránea

Derivado del patrón alimentario descrito en el apartado anterior, el perfil nutricional de la dieta mediterránea se caracteriza por una distribución calórica de macronutrientes que coincide con las recomendaciones actuales de una dieta saludable en España y en otros países mediterráneos: más del 50% de las calorías aportadas por hidratos de carbono, entre el 30-35% de las calorías procedentes de la grasa y el 12% de las calorías de las proteínas. Además, el perfil de ácidos grasos es peculiar ya que más del 50% de los ácidos grasos totales son monoinsaturados (AGMI) con un bajo porcentaje de saturados (AGS), por lo que el cociente AGMI/AGS es elevado y constituye una de las características de la dieta mediterránea desde el punto de vista de sus efectos saludables.

La ingesta de fibra también es alta ya que el consumo de cereales integrales y frutas, verduras y hortalizas es elevado, lo que también implica, junto con un bajo consumo de azúcares refinados, el tener un menor índice glucémico.

Otra característica importante de la dieta mediterránea es que tiene una alta potencia antioxidante, juzgada por la capacidad de todos los alimentos de origen vegetal que forman parte de la dieta. En este sentido el patrón alimentario mediterráneo, rico en alimentos de origen vegetal, tiene contenidos elevados de componentes antioxidantes (fitoquímicos). También hay que mencionar como responsable de este poder antioxidante la ingesta importante de vi-

taminas que tienen esta funcionalidad en el organismo, como las vitaminas E y C (presentes, principalmente en el aceite de oliva y en frutas y verduras, respectivamente) (Saura-Calixto y Goñi, 2009).

Por último, la dieta mediterránea se caracteriza también por el alto consumo de fitosteroles de probado efecto positivo sobre la salud cardiovascular a través de sus efectos hipocolesteremiantes (Saura-Calixto y Goñi, 2009).

Adherencia al patrón alimentario mediterráneo

Actualmente hay pruebas que apuntan a que los efectos saludables de la alimentación no pueden atribuirse a un alimento o a un ingrediente de nuestra dieta, de forma aislada, sino que los efectos observados son el resultado del patrón de alimentación de ese individuo. Estos efectos se deben a la influencia e interacción de cada uno de los ingredientes/alimentos que componen, dentro de un todo, el patrón alimentario que sigue ese individuo, ya que no comemos los nutrientes de forma aislada.

Partiendo de este concepto, los estudios actuales sobre dieta mediterránea se centran en observar la influencia de determinados patrones alimentarios sobre la función orgánica y su relación con distintas enfermedades crónicas, calidad de vida y longevidad (Sofi *et al.,* 2008). Para ello, se han tenido que generar instrumentos metodológicos que permitan conocer el grado de adherencia del individuo, colectivo o población, dependiendo del tipo de estudio que se vaya a realizar, a determinado patrón alimentario (Bach *et al.,* 2006).

Para conocer si las poblaciones estudiadas seguían un patrón alimentario determinado se han utilizado dos aproximaciones (Bach *et al.,* 2006):

- Desarrollar índices alimentarios a través de un sistema de puntuación de acuerdo con el tipo de alimentos (frecuencia y cantidad) consumidos.
- Derivar patrones mediante análisis multivariante, utilizando análisis factoriales, análisis de componentes principales o análisis de agregados jerárquicos o *clusters*.

Los índices que han sido más estudiados son generales y tienen carácter cualitativo y se confeccionan frente a un patrón de referencia. Se obtiene con ellos una puntuación única en función de varios de los componentes de ese patrón, en este caso de dieta mediterránea (alimentos, grupos de alimentos, combinación de alimentos y nutrientes, etc.).

Existen muchos índices descritos por diferentes autores, entre los que destacan, por haberse desarrollado primero o por su utilización más general o por su aplicación a colectivos específicos, los siguientes:

- Puntuación o Score de la dieta mediterránea 1 (MDS-1). Se basa en el patrón griego y se tienen en cuenta ocho componentes, obteniendo puntuaciones desde 0 “no adherencia” hasta 8 “gran adherencia” (Trichopoulou *et al.,* 1995).
- Puntuación o Score de la dieta mediterránea 2 (MDS-2), con nuevos componentes que no aparecían en el MDS-1, como el pescado y el pollo (Trichopoulou *et al.,* 2003).

- KIDMED desarrollado en España y que va dirigido a niños y adolescentes. Tiene 16 ítems (Serra-Majem *et al.,* 2004).

Estos índices han permitido obtener muchas de las conclusiones y evidencias que se tienen actualmente de la relación entre dieta mediterránea y enfermedades crónicas.

Dieta mediterránea y longevidad

El proceso de envejecimiento ha sido muy estudiado en los últimos años debido al gran incremento de las expectativas de vida de la población mundial y, en consecuencia, en la población mayor. Aunque existen muchas teorías sobre el envejecimiento, ninguna está totalmente aceptada (Martien & Abbadie, 2007; Ornish *et al.,* 2008).

Existen diversos estudios que relacionan la longevidad con la dieta. Así, Zhang *et al.* (1999) y Kris-Etherton *et al.* (2004) encuentran una mayor expectativa de vida y, por tanto, una menor mortalidad, por todas las causas y también por enfermedad coronaria isquémica, en individuos que siguen una dieta rica en ácidos grasos ω-3 tanto procedentes de pescado como de vegetales. En un estudio sobre población europea, la adherencia a un patrón de dieta mediterránea también se asocia a una menor mortalidad, con una disminución de un 23% (Knoops *et al.,* 2004). Resultados similares se han descrito en el estudio EPIC llevado a cabo en nueve países europeos. Así, entre 6 y 9 en una escala de 10, se observa una expectativa de vida de más un año (Trichopoulou *et al.,* 2005). En poblaciones de mayores también se han encontrado relaciones inversas entre mortalidad y adherencia a un patrón de alimentación mediterránea (Bamia *et al.,* 2007).

Un reciente metaanálisis que recoge 12 estudios de dieta mediterránea y longevidad y que incluye 1,5 millones de individuos muestra que existe una disminución en la mortalidad por todas las causas (9%), por enfermedad coronaria isquémica (9%), por cáncer (6%) y por enfermedades neurológicas (13%) (Sofi *et al.,* 2008).

Dieta mediterránea y salud

En la década de los años 50, Ancel Keys, como antes comentamos, inició un estudio acerca de la influencia de la dieta en la incidencia de enfermedades cardiovasculares en distintas poblaciones con hábitos de vida y alimentarios diferentes. En este estudio se puso de manifiesto, por primera vez, que la dieta mediterránea, el patrón alimentario tradicional de los pueblos mediterráneos, representado por la isla de Creta, era compatible con una baja incidencia de enfermedad coronaria isquémica. Este hecho era independiente de la cantidad de grasa total en la dieta, ya que en otros países con ingesta de grasa total similar (Finlandia), sólo que de distinto origen (aceite de oliva *vs.* grasa láctea y grasa animal), la incidencia de esta patología era superior.

A partir de ese momento se iniciaron numerosos estudios acerca de la relación entre dieta mediterránea y el binomio salud-enfermedad. Así se describieron los efectos que el consumo de aceite de

oliva virgen tenía sobre distintas enfermedades crónicas (diabetes, cáncer, hipertensión, etc.) o el consumo frecuente de verduras y hortalizas.

Estos estudios se centraron en sus componentes y, en concreto, y como nutriente más relacionado con las enfermedades cardiovasculares, primera causa de muerte en el mundo occidental desarrollado, en la grasa y en consecuencia en el aceite de oliva y su elevado contenido en AGMI.

Dieta mediterránea y enfermedades cardiovasculares

El riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares, en especial problemas de isquemia coronaria, tiene un componente genético, pero la influencia del medio ambiente, en especial la dieta y otros hábitos saludables, pueden jugar un papel importante. En un estudio llevado a cabo en España en una cohorte de unos 3.000 pacientes asintomáticos, pero con alto riesgo cardiovascular (PREDIMED), la adherencia a un patrón de alimentación mediterránea estaba inversamente relacionado con la presencia de factores de riesgo cardiovascular (hipertensión, diabetes tipo 2, hipercolesterolemia y obesidad) (Sánchez-Taínta *et al.,* 2008). Dentro del mismo estudio se ha realizado una intervención en individuos de alto riesgo cardiovascular, suplementando su dieta compatible con el patrón mediterráneo con aceite de oliva o frutos secos y se ha observado que existía una mejora en los parámetros metabólicos relacionados con el riesgo cardiovascular (Estruch *et al.,* 2006). En la cohorte del estudio INTERHEART, con participantes de 52 países, en la que se estudió la relación entre la adherencia a tres dietas, dieta oriental, dieta occidental y dieta prudente, con características de la dieta mediterránea (DM), y el infarto de miocardio agudo, los resultados obtenidos muestran una asociación inversa entre la dieta prudente (rica en frutas, verduras y hortalizas) y el infarto agudo de miocardio.

Respecto al papel de la dieta mediterránea en la prevención secundaria de la enfermedad coronaria isquémica, Tuttle *et al.* (2008) estudiaron en pacientes, tras sufrir el primer infarto, el efecto de dietas bajas en grasa y dieta mediterránea, observando que ambas tenían un efecto positivo sobre la incidencia de muerte por causas cardiacas, frente al grupo que no tuvo intervención dietética.

Respecto a los posibles mecanismos implicados en la relación dieta mediterránea y riesgo cardiovascular, los estudios disponibles parecen relacionar la presencia de distintos componentes de la dieta mediterránea (antioxidantes presentes en frutas y verduras) con biomarcadores inflamatorios (IL-6, CRP) y de funcionalidad vascular (VCAM-1) (PREDIMED (figura 2).

Dieta mediterránea, diabetes mellitus tipo 2 y síndrome metabólico

Los estudios disponibles prueban que la dieta mediterránea disminuye el riesgo de desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 (DM2). El primer hallazgo es la observación de que las poblaciones mediterráneas tienen menos riesgo de padecer esta enfermedad y otras enfermedades metabólicas relacionadas. El papel de la

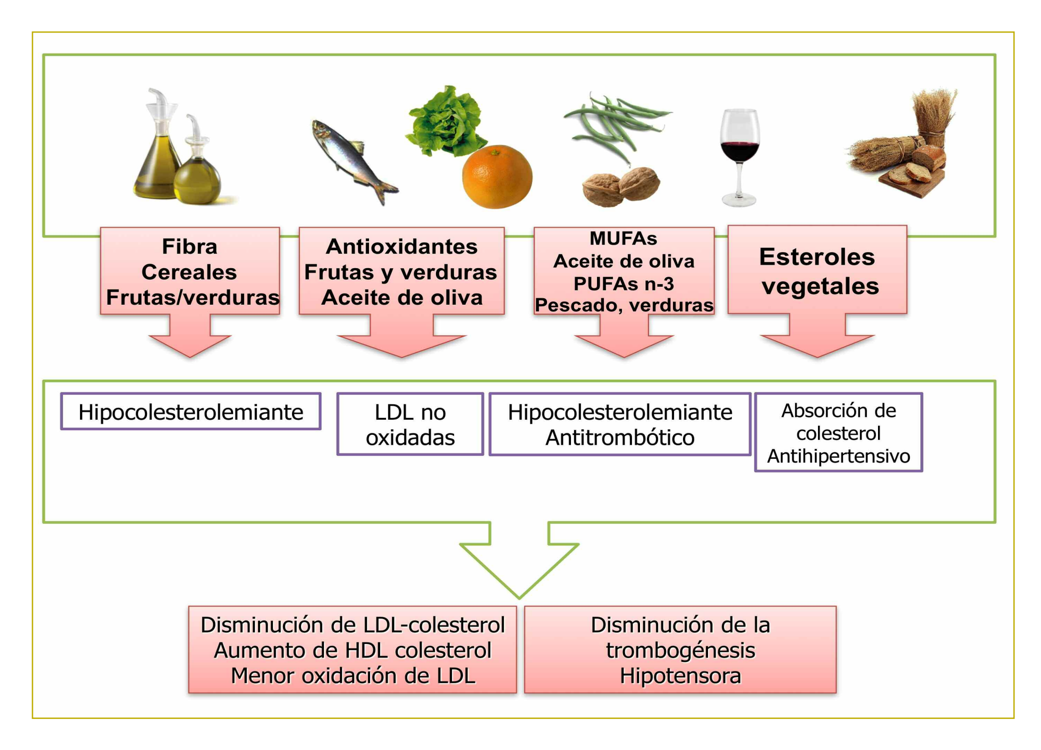


Figura 2. Dieta mediterránea y riesgo cardiovascular. Posibles mecanismos implicados. MUFAS: ácidos grasos monoinsaturados; PUFAS: ácidos grasos poliinsaturados.

DM en el riesgo de DM2 está estrechamente relacionado con la menor incidencia de obesidad y en concreto con la adiposidad central o visceral.

Los efectos preventivos del seguimiento de la dieta mediterránea sobre el riesgo de padecer DM2 se han descrito en distintos tipos de estudios ecológicos, caso-control, de intervención, etc. Estos efectos se han relacionado con distintos componentes de la dieta mediterránea (cereales integrales, frutas y verduras, frutos secos, aceite de oliva), que se ejercen a través de distintos mecanismos (disminución de la adiposidad visceral, mediadores inflamatorios y oxidativos, función endotelial, etc.) (Babio *et al.*, 2009; Biesalski y Hans, 2004; Esposito *et al.*, 2009; Schrfder, 2007; Trichopoulou, 2009).

Dieta mediterránea y cáncer

Algunos estudios muestran que la adherencia a un patrón de dieta mediterránea puede relacionarse con una menor incidencia de distintos tipos de cáncer. Así, se ha sugerido que el 25% del cáncer de colon-recto, el 15% de mama y el 10% de próstata, páncreas y endometrio pueden prevenirse siguiendo una dieta con las características del patrón mediterráneo (Trichopoulou *et al.*, 2000).

Un estudio de casos-control llevado a cabo en Italia con unos 10.000 partici-

pantes ha mostrado que la dieta mediterránea definida por un índice de adherencia a priori se relaciona de forma inversa con cánceres del tracto digestivo alto y del aparato respiratorio (Boseti, *et al.,* 2009).

Otro estudio en Suecia muestra, en mujeres adultas, que tras 12 años de seguimiento el incremento de la adherencia a la dieta mediterránea se asociaba a un 16% de descenso en la mortalidad por cáncer (Lagiou *et al.,* 2006). Además, diversos estudios observacionales también concluyen que la adherencia a la dieta mediterránea reduce la mortalidad por cáncer tanto en hombres como en mujeres (Mitrou *et al.,* 2007).

Entre los componentes de la dieta mediterránea implicados parece existir evidencia de que el aceite de oliva (por su contenido en polifenoles y especialmente oleuropeína aglicona), algunas hortalizas como el tomate, por su contenido en licopeno, los cereales integrales y los ácidos grasos ω-3, presentes en el pescado azul, parecen tener efectos anticancerígenos en estudios *in vitro* (Chatenoud *et al.,* 1998; Menéndez *et al.,* 2007; Tang *et al.,* 2009) (figura 3).

Dieta mediterránea y enfermedades neurodegenerativas

El patrón de la dieta mediterránea se ha asociado con la menor incidencia de enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer. Diversos estudios, unos en personas mayores de la cohorte de EPIC

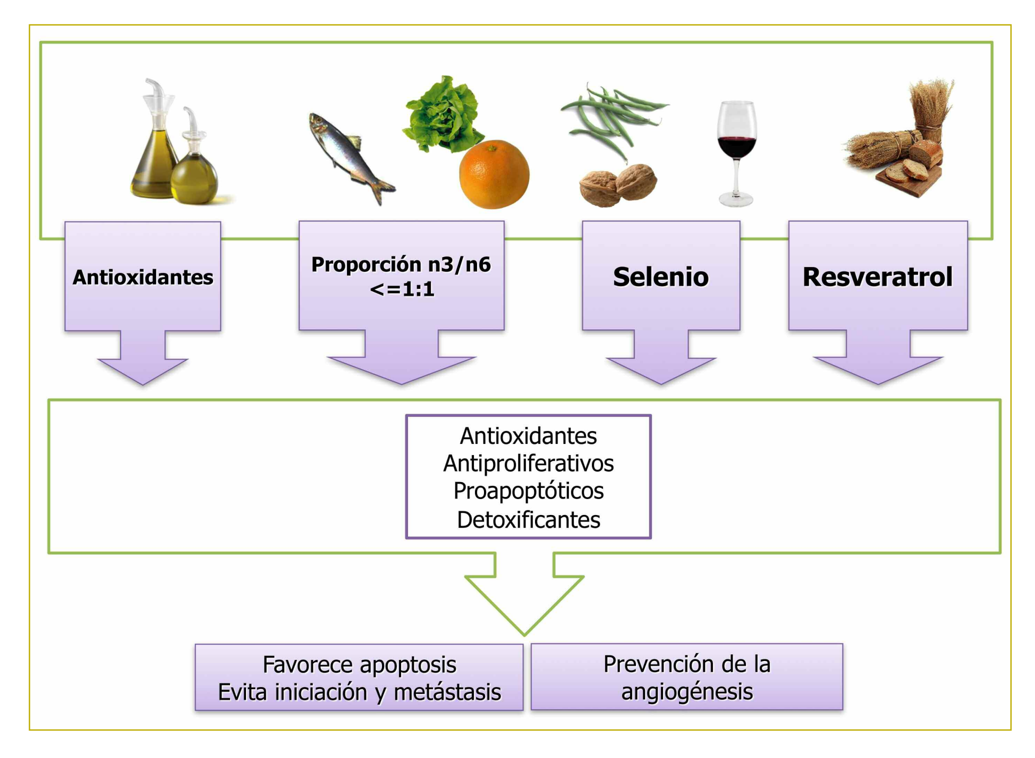


Figura 3. Dieta mediterránea e incidencia de cáncer. Posibles mecanismos implicados.

en Grecia, otros en estudios caso-control, han mostrado una disminución en el riesgo de padecer esta enfermedad y en la mortalidad debida a ella (Scarmeas *et al.,* 2006; Psaltopoulou *et al.,* 2008).

Existen también trabajos relacionados con el papel de la dieta mediterránea en la incidencia de la enfermedad de Parkinson (Gao *et al.,* 2007) y en el riesgo de padecer depresión (Sánchez-Villegas *et al.,* 2006). Los nutrientes implicados en estas acciones sobre el sistema nervioso central son los antioxidantes de frutas, verduras y aceite de oliva y los alimentos ricos en ácidos grasos ω-3 (Gao *et al.,* 2007; Scarmeas *et al*., 2006).

Para terminar, una revisión exhaustiva de los efectos de la dieta mediterránea sobre distintas alteraciones patológicas parecen indicar que los componentes dominantes de los índices de adherencia a la dieta mediterránea en relación con la longevidad y la disminución del riesgo de incidencia de determinadas enfermedades crónicas son el consumo moderado de alcohol, el bajo consumo de carnes y derivados cárnicos, el elevado consumo de frutas, verduras y frutos secos, el aceite de oliva y el consumo regular de legumbres. Componentes como los cereales y los productos lácteos, probablemente por su heterogeneidad, y el pescado y marisco, por el bajo consumo en algunas poblaciones (Trichopoulou, 2006).

Bibliografía recomendada

Babio N, Bullo, Salas-Salvado J. Mediterranean diet and metabolic syndrome: the evidence. Public Health Nutrition 2009; 12(9A):1.607-17.

Bach A, Serra-Majem L, Carrasco JL, Roman B, Ngo J, Bertomeu I,Obrador B.The use of indexes evaluating the adherence to the Mediterranean diet in epidemiological studies: a review. Public Health Nutrition 2006; 9(1A):132-46.

Bamia C, Trichopoulos D, Ferrari P, et al. Dietary patterns and survival of older Europeans: the EPIC-Elderly Study (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition). Public Health Nutr 2007; 10:590-8.

Biesalski HK. Diabetes preventive components in the Mediterranean diet. Eur J Nutr 2004; (Suppl. 1)43:I/26–I/30.

Bosetti C, Pelucchi C, La Vecchia C. Diet and cancer in Mediterranean countries: carbohydrates and fats. Public Health Nutr 2009; 12(9A):1.595-600.

Chatenoud L. Tavani A, La Vecchia C, et al. Whole grain food intake and cancer risk. Int J Cancer 1998; 77:24-8.

Esposito K, M I. Maiorino C, Di Palo, Giugliano D for the Campanian Postprandial Hyperglycemia Study Group. Adherence to a Mediterranean diet and glycaemic control in Type 2 diabetes mellitus. Diabet Med 2009; 26:900-7.

Estruch R, Martínez-González MA, Corella D, et al. Effects of a Mediterranean-style diet on cardiovascular risk factors: a randomized trial. Ann Intern Med 2006; 145:1-11.

Gao X, Chen H, Fung TT, et al. Prospective study of dietary pattern and risk of Parkinson disease, Am J Clin Nutr 2007; 86:1.486-94.

Haber B. The Mediterranean diet: a view from history. Am J Clin Nutr 1977; Vol 66, 1.053S-1.057S.

Keys A, Aravanis C, Blackburn HW, et al. Epidemiological studies related to coronary heart disease: characteristics of men aged 40–59 in seven countries, Acta Med Scand 1966; (Suppl. 460):1-392.

Keys A, Keys M. Eat well and stay well. Ed. Double Day Ed. 1963.

Knoops KT, de Groot LC, Kromhout D, et al. Mediterranean diet, lifestyle factors, and 10-year mortality in elderly European men and women: the HALE project. JAMA 2004; 292:1.433-9.

Kris-Etherton PM, Hecker KD, Binkoski AE. Polyunsaturated fatty acids and cardiovascular health. Nutr Rev 2004; 62:414-26.

Kromhout D, Keys A, Aravanis C, Buzina R, Fidanza F, Giampaoli S, Jansen A, Menotti A, Nedeljkovic S, Pekkarinen M, Simic Bozidar S, Toshima H. Food consumption patterns in the 1960s in seven countries. Am J Clin Nutr 1989; 49:889-94.

Lagiou P, Trichopoulos D, Sandin S, et al. Mediterranean dietary pattern and mortality among young women: a cohort study in Sweden. Br J Nutr 2006; 96:384-92.

Martien S, Abbadie C. Acquisition of oxidative DNA damage during senescence: the first step toward carcinogenesis? Ann NY Acad Sci 2007; 1.119:51-63.

Menéndez JA, Vázquez-Martín A, Colomer R, et al. Olive oil's bitter principle reverses acquired autoresistance to trastuzumab (Herceptin) in HER2-overexpressing breast cancer cells. BMC Cancer 2007; 7:80.

Mitrou PN, Kipnis V, Thiébaut AC, et al. Mediterranean dietary pattern and prediction of all-cause mortality in a US population: results from the NIH-AARP Diet and Health Study, Arch Intern Med 2007; 167:2.461-8.

News From Senior Physiologists. The Physiologist 1982; 25(1):47.

Ornish D, Lin J, Daubenmier J, et al. Increased telomerase activity and comprehensive lifestyle changes: a pilot study. Lancet Oncol 2008; 9:1.048-57.

PREDIMED Study Investigators. Effect of a Mediterranean diet supplemented with nuts on metabolic syndrome status: one-year results of the PREDIMED randomized trial, Arch Intern Med 2008; 168:2.449-58.

Psaltopoulou T, Kyrozis A, Stathopoulos P, Trichopoulos D, Vassilopoulos D, Trichopoulou A. Diet, physical activity and cognitive impairment among elders: the EPIC-Greece cohort (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition). Public Health Nutr 2008; 11:1.054-62.

Sánchez-Taínta A, Estruch R, Bulló M, *et al*. Adherence to a Mediterranean-type diet and reduced prevalence of clustered cardiovascular risk factors in a cohort of 3,204 high-risk patients. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2008; 15:589-93.

Sánchez-Villegas A, Henríquez P, Bes-Rastrollo M, Doreste J. Mediterranean diet and depression. Public Health Nutr 2006; 9:1.104-9.

Saura-Calixto F, Goñi I. Definition of the Mediterranean Diet Based on Bioactive Compounds. Crit Rev Food Sci Nutr 2009; 49:2:145-52.

Scarmeas N, Stern Y, Tang MX, Mayeux R Luchsinger JA. Mediterranean Diet and Risk for Alzheimer's Disease. Ann Neurol 2006; 59:912-21.

Schrfder H. Protective mechanisms of the Mediterranean diet in obesity and type 2 diabetes. J Nutr Biochem 2007; 18:149-60.

Serra-Majem L, Ribas L, Ngo J, Ortega R, García A, Pérez-Rogrigo C, et al. Food youth and the Mediterranean diet in Spain. Development of KIDMED, Mediterranean Diet Quality Index in children and adolescents. Public Health Nutrition 2004; 7:931-5.

Sofi F, Cesari F, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Adherence to Mediterranean diet and health status: meta-analysis. BMJ 2008; 337-1.344.

Tang FY, Cho HJ, Pai MH, Chen YH. Concomitant supplementation of lycopene and eicosapentaenoic acid inhibits the proliferation of human colon cancer cells. J Nutr Biochem 2009; 20:426-34.

Trichopoulou A, Bamia C, Trichopoulos D. Anatomy of health effects of Mediterranean diet: Greek EPIC prospective cohort study. BMJ 2009; 338:b2.337.

Trichopoulou A, Costacou T, Bamia C, Trichopoulos D. Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population. New England Journal of Medicine 2003; 348:2.599-608.

Trichopoulou A, Kouris-Blazos A, Wahlquivist M, Gnardellis D, Lagiou P, Polychronopoulos E, et al. Diet and overall survival in elderly people. British Medical Journal 1995; 311:1.457-60.

Trichopoulou A, Lagiou P, Kuper H & Trichopoulos D. Cancer and Mediterranean dietary traditions. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2000; 9:869-73.

Trichopoulou A, Orfanos P, Norat T, et al. Modified Mediterranean diet and survival: EPIC-elderly prospective cohort study. BMJ 2005; 330:991.

Tuttle KR Shuler LA, Packard DP, et al. Comparison of low-fat versus Mediterranean-style dietary intervention after first myocardial infarction (from The Heart Institute of Spokane Diet Intervention and Evaluation Trial). Am J Cardiol 2008; 101: 1.523-30.

Willett WC, Sacks F, Trichopoulou A, Drescher G, Ferro-Luzzi A, Helsing E, Trichopoulos D. Mediterranean diet pyramid: a cultural model for healthy eating. Am J Clin Nutr 1995; 61:1.402S-6S.

Zhang J, Sasaki S, Amano K, Kesteloot H. Fish consumption and mortality from all causes, ischemic heart disease, and stroke: an ecological study. Prev Med 1999; 28:520-9.

El consumidor y su actitud ante los alimentos funcionales en el contexto de una dieta saludable

Dra. Consuelo López Nomdedeu

Introducción

Muchas de las patologías dominantes en la sociedad actual están muy directamente ligadas a los estilos de vida.

Los comportamientos individuales constituyen el reflejo de las exigencias sociales, laborales y la respuesta a la jerarquía de los valores existentes.

Las personas son los artífices de su propio desarrollo en la medida en que son capaces de procesar la información recibida, seleccionarla, adaptarla a sus necesidades y circunstancias y, finalmente, tomar las decisiones adecuadas.

Los comportamientos aprendidos se configuran a partir de factores cognitivos, volitivos y afectivos. Por esta razón, no se puede trazar un plan de actuación sociosanitaria desde un punto de vista unilateral ni exclusivamente normativo y reglamentista ya que la salud individual y colectiva es un bien social pero, en su reconocimiento, subyacen los más profundos deseos y sentimientos del ser humano.

El reto de la actual Salud Pública, a nuestro juicio, se encuentra en la necesidad de integrar las acciones en escenarios familiares, escolares y comunitarios que permitan a las poblaciones el ejercicio de una vida sana en la línea de la promoción de la salud (1).

La modificación de los hábitos alimentarios de la sociedad española en los últimos 30 años es evidente. Los estudios de epidemiología nutricional constatan que los cambios en el estilo de vida han afectado al patrón dietético y éste ha repercutido en el perfil de morbimortalidad de las poblaciones (2).

Existen hechos sociales que han contribuido a estos cambios:

- Las nuevas formas de convivencia y organización familiar, escolar y laboral.
- El interés y conocimientos de la población en materia de alimentación, nutrición y salud.
- Las exigencias a las empresas agroalimentarias para que colaboren con las instituciones públicas en la mejora de las diferentes etapas de la cadena alimentaria.
- La presencia, cada vez más significativa, de las organizaciones de consumidores que ejercen su derecho a la salud a través de la demanda de la máxima seguridad alimentaria y la mejor relación calidad organoléptica del producto, riqueza nutricional y precio (3).

El consumidor actual. Hábitos alimentarios

El consumidor actual presenta un perfil marcado por sus expectativas y exigencias que podríamos resumir en:

- Valora la buena relación entre calidad, precio y servicio que le ofrece un producto.
- Posee más información y esto le permite tener un juicio crítico más ajustado a sus necesidades.
- Manifiesta un gran interés por los temas relativos a la salud y la nutrición, si bien se siente confuso y preocupado por la sobresaturación informativa que dificulta su proceso de elección de alimentos.
- Es sensible a la publicidad que utiliza argumentos científicos y a los nuevos alimentos que aparecen en el mercado, aunque expresa sus dudas por la veracidad de los mismos.
- Sus deseos de adquisición de productos están limitados por el precio.
- Valora muy positivamente el factor comodidad en el manejo del alimento.
- El gusto personal es un importante condicionante de su elección.

La elección de un alimento se ve mediatizada por el precio, la seguridad higiénica del mismo, los aspectos gastronómicos, su riqueza nutritiva y su repercusión en la salud, los aspectos culturales, la comodidad de su preparación y la aceptación social del alimento y el prestigio que su consumo conlleva.

Igualmente, las circunstancias sociales tienen una gran influencia en su decisión de compra: organización familiar, tamaño de la misma, estructura, funciones asignadas a los miembros de la unidad familiar; organización laboral, ubicación geográfica (área rural y urbana), estilo de vida en su conjunto, jerarquía de valores de la persona y del grupo, uso del ocio y tiempo libre, etc.

En definitiva, el consumidor de hoy, pese a tener una actitud más racional como consecuencia del conocimiento y la preocupación por la salud, no puede sustraerse a los aspectos psicosociales y simbólicos que lleva implícitos la forma de comer de las gentes (4).

Hábitos alimentarios

Los hábitos alimentarios de las poblaciones, además de una dimensión nutritiva como hemos indicado, tienen un importante componente social y cultural.

La alimentación cotidiana, siendo un acto fisiológico necesario, se establece sobre la base de principios de exclusión, asociación, prescripción, prohibiciones, tradiciones, ritos y símbolos.

La preparación, distribución y consumo de alimentos están influidos por aversiones y preferencias individuales y colectivas, las normas y los códigos que ha desarrollado a lo largo del tiempo un grupo humano (5).

Nuestra sociedad sanciona lo comestible y fija la distribución de alimentos estableciendo ritmos, raciones, horarios y recomendaciones para las diferentes edades y circunstancias de las personas. Cada cultura impone reglas y conductas que afectan al comportamiento del sujeto y proporciona modelos a seguir que

representan el consenso del grupo en el que estamos integrados.

Los hábitos alimentarios son el resultado de interacciones y aprendizajes múltiples que evolucionan basándose en la experiencia inteligente del hombre y sus necesidades de adaptarse en la vida social (6, 7).

Desde los programas sanitarios la cuestión clave es: ¿se pueden modificar los hábitos alimentarios de las poblaciones?

A nuestro juicio, sí pueden modificarse aunque no resulta fácil y exija continuidad en las acciones y programas. Las actividades educativas que hacen posible los cambios se valoran en función de la edad del sujeto y del ámbito de influencia en el que se ejercen. El medio familiar es un entorno social privilegiado y la escuela constituye el medio complementario más eficaz. Por supuesto la influencia y posibilidades de la comunidad pueden mejorar el éxito de los programas o constituir una barrera que limita muy negativamente la acción.

Cuando se pretenden cambiar hábitos alimentarios en la edad adulta las posibilidades de éxito son menores.

Los hábitos alimentarios de las poblaciones están muy ligados a los estilos de vida y a la percepción que el consumidor tiene de la alimentación saludable en relación con la promoción de la salud.

Actualmente las investigaciones realizadas demuestran que:

- El consumidor percibe la alimentación como un elemento esencial de la calidad de vida.
- La población ha cambiado el concepto de "buena comida" desde el significado de algo que nos gusta y se come en la cantidad deseada, al concepto de variedad y equilibrio en la dieta.
- Valora la alimentación saludable como un instrumento esencial en la prevención de la enfermedad y la promoción de la salud.
- Analiza la creación de arquetipos de belleza que, siendo aceptados socialmente, responden a cánones estéticos enfrentados a la salud y no se atienen a las recomendaciones de las guías alimentarias establecidas por los servicios de salud.
- Recibe información sobre la relación entre las enfermedades crónicas degenerativas dominantes en el mundo occidental y los malos hábitos alimentarios de la población.
- Critica la publicidad agresiva y no siempre rigurosa, que se manifiesta con cierta ambigüedad y/o en el límite de lo correcto (8).

La comunicación en salud, una estrategia informativa

Los consumidores actuales reciben una gran parte de sus conocimientos sobre alimentación/nutrición a través de la publicidad y de los medios de comunicación de masas. Se está produciendo una instrucción/educación informal y estableciendo un cuerpo de doctrina que configura hábitos, creencias y estimula decisiones de compra. Por esta razón cada vez es más necesario que los consejos y recomendaciones que se transmiten al consumidor sean rigurosos, honestos, claros y basados en el consenso

científico de fuentes de probada solvencia y prestigio.

La fidelidad del consumidor hacia un producto nace de su experiencia positiva, del cumplimiento de sus expectativas y de la seguridad y credibilidad que le ofrece la publicidad del mismo.

La transmisión de los mensajes sanitarios (alegaciones de salud, valoración en términos de nutrientes del alimento) a partir de la comunicación institucional o procedente de las empresas agroalimentarias debe estar estratégicamente orientada si queremos que contribuya a formar parte del conocimiento cotidiano de las gentes; es decir, de los saberes compartidos que condicionan la forma en que los individuos perciben y organizan su entorno más inmediato.

Los medios de comunicación de masas pueden provocar en los consumidores efectos a nivel de los conocimientos, las actitudes y, finalmente, de las conductas. Desde ese punto de vista no cabe duda de la gran importancia que pueden tener los medios en relación con los hábitos que afectan a la salud (9).

La sociedad del siglo XXI ha sido calificada como "sociedad de la información" y los diferentes medios utilizados van adquiriendo la condición de "agentes de cambio", promotores de la evolución social.

En nuestra sociedad se produce una enorme acumulación de saberes que el individuo codifica, transforma, transmite y utiliza para sus decisiones (10).

Los temas de salud, especialmente los relativos a nutrición, presentan algunas dificultades en el tratamiento mediático en parte porque:

- Tienen una cierta complejidad y la simplificación no favorece el rigor de lo que se quiere transmitir.
- El propio deseo de los medios de maximizar el impacto útil de la información, que les lleva a elegir expresiones y formatos no siempre comprendidos por la población.
- El tiempo limitado de algunas campañas sanitarias, que impiden que los conocimientos se asienten integrándose, con carácter permanente, en el patrimonio cultural alimentario.

Existen numerosas experiencias en comunicación que nos han permitido seleccionar principios generales que favorecen la eficiencia de los programas:

- Las poblaciones incorporan mejor en su estilo de vida aquellas conductas que consideran útiles para su vida diaria.
- Los programas de mayor éxito están basados en una investigación previa que identifica los verdaderos problemas de salud, su dimensión, extensión y grupo de población al que más afecta.
- El conocimiento de barreras y límites que interfieren con los cambios propuestos.
- La forma de integración de la información en los canales habituales de comunicación que utilizan las poblaciones diana seleccionadas.
- El consumidor necesita creer en la veracidad de las fuentes. El prestigio de las mismas constituye un gran valor que favorece la compra del producto.

La comunicación en salud presenta dificultades en sí misma que hay que superar para lograr el máximo éxito de las acciones:

- Hay que elegir el canal más adecuado.
- La claridad del mensaje debe facilitar la comprensión a la audiencia.
- La población debe percibir la recomendación como posible y abordable a partir de los recursos de que dispone.
- El contenido de la información no debe entrar en conflicto con las creencias, tradiciones y símbolos de quien la recibe, su estilo de vida y su medio sociocultural (11).

Los alimentos funcionales en el marco de los estilos de vida

La llegada de los alimentos funcionales al mercado ha sido un logro de las empresas agroalimentarias y los avances de la tecnología de los alimentos que, previo estudio de las necesidades y demandas del consumidor, han diseñado productos cuyas características respondieran a las mismas.

Los alimentos funcionales son la respuesta a las nuevas formas de vida y sus repercusiones sobre la salud de la población, así como al aumento de los años de vida de los seres humanos, con las limitaciones y merma de capacidades y exigencias de cuidados y atenciones que esto supone.

El diseño de un alimento funcional parte de una remodelación de la presencia de sustancias nutritivas y otros componentes, aumentando, disminuyendo o sustituyendo estas sustancias para adaptarlo a las necesidades en energía y nutrientes de la persona a lo largo de su vida.

Un alimento funcional no pierde nunca su condición de alimento, se toma en el contexto de una dieta saludable y no debe considerarse un medicamento porque responde en sus características (ración recomendada, aspecto, frecuencia de consumo) a la alimentación convencional (12, 13).

En 2008, la CEACCU (Confederación Española de Organización de Amas de Casa, Consumidores y Usuarios) realizó una investigación, publicada con el título "El consumidor del siglo XXI frente al nuevo etiquetado de los alimentos", llevada a cabo en una muestra, de ámbito nacional, de 1.600 consumidores a partir de 18 años de edad. Esta investigación se planteó en dos fases: cualitativa (dos dinámicas de grupo integradas por compradores habituales de alimentos para consumo en el hogar) y cuantitativa. El análisis cualitativo valoró cuestiones relativas a los hábitos de compra de alimentos y su frecuencia, fidelidad a las marcas, medios de conocimiento de un producto nuevo, percepción de la publicidad, comprensión de etiquetas y valoración de los alimentos funcionales.

Sintetizamos algunos de los datos que aparecen en esta investigación y nos han parecido muy expresivos de la situación actual:

- Independientemente del nivel de estudios de las personas entrevistadas, todas conocen los alimentos funcionales y los beneficios que les diferencian de otros alimentos.
- La publicidad emitida por televisión, que promueve el consumo de alimen-

tos funcionales, es la primera fuente de información indicada y la que los ha familiarizado con la terminología utilizada, siendo los lactobacilos y su capacidad para aumentar las defensas, así como los minerales y las vitaminas, los que entienden mejor.

- Otros componentes que les suenan pero que tienen mayor dificultad para entender son: isoflavonas, fitoesteroles, ácido fólico, ω-3, fibra dietética y antioxidantes.
- El consumo de alimentos funcionales se ha generalizado y sustituyen con frecuencia a los alimentos comunes. En general los consumidores confían en la calidad y beneficios que el consumo de estos productos aportan a la salud.
- Las personas entrevistadas de mayor nivel educativo se muestran más críticas y ponen en tela de juicio los numerosos beneficios que la publicidad difunde.
- La etiqueta que acompaña a los alimentos funcionales recibe los mismos comentarios que el etiquetado en general: terminología no siempre comprensible, letras de tamaño pequeño que dificulta la lectura y exceso de información.

El 69,4% de los encuestados demanda mayor claridad; el 60,1% desea que se incluya sólo la información útil (de hecho la fecha de caducidad del producto es una de las más consultadas), el 54,9% pide letra más grande y el 54,3% palabras menos técnicas (4).

"El consumidor medio"

El Reglamento CE N.º 1924/2006 del Parlamento Europeo y del Consejo ha introducido esta expresión para definir al consumidor con el objetivo de acomodar el etiquetado nutricional y las alegaciones de salud a sus posibilidades de comprensión.

El "consumidor medio" se define como: "Aquel que está normalmente informado y es razonablemente atento y perspicaz teniendo en cuenta factores sociales, culturales y lingüísticos".

Al margen de las dificultades que entraña hacer una buena definición, así como las ambigüedades que impone la generalización, la aspiración a llegar a ser un "consumidor medio" impone a las administraciones públicas y a las asociaciones de consumidores la necesidad de llevar a cabo programas de formación y difusión adecuados para que la oferta de servicios y productos sea interpretada de la mejor forma y resulte útil a la población.

El análisis de la actitud y los conocimientos de los consumidores actuales frente a las compras permitirá llevar a cabo una buena planificación de estas acciones.

Uno de los aspectos que el consumidor debe saber es que la legislación española garantiza su protección desde los artículos 43 y 149 de la Constitución Española de 1978, la Ley General de Sanidad de 1986, la Ley General para la Defensa de Consumidores y Usuarios de 1984, la Ley General de Publicidad de 1988 y, muy recientemente, con la creación de la Agenda Española de Seguridad Alimentaria y de Nutrición de 2001.

Todas estas leyes están desarrolladas por un extenso número de Decretos y Regla-

mentos que amplían y actualizan el cuerpo normativo.

El futuro de los alimentos funcionales y actitudes del consumidor

El consumidor actual está preocupado por su salud y desea tener información de cómo prevenir la enfermedad y contribuir al mantenimiento de su salud. Por esta razón, las recomendaciones que se le hacen y los consejos que recibe sobre nuevos alimentos o presentaciones de los mismos que le aportan beneficios para mantenerse saludable suele recibirlas con buena actitud. Ahora bien, cada vez es más evidente que, al margen de su personalidad, más conservadora o amante de la novedad, la credibilidad que le merecen las fuentes de información tiene un gran peso para la toma de decisiones.

Igualmente, sus experiencias con otros alimentos, la influencia de un buen *marketing* publicitario y, por supuesto, el precio del alimento constituyen los otros elementos a considerar.

Las actitudes del consumidor pueden modificarse si la información que recibe es convincente, le da seguridad por su origen y si los resultados que le prometen son constatables en un tiempo razonable.

Comentamos, en síntesis, una reciente investigación denominada FLABEL *(Food Labeling to Advance Better Education for Life)*. Este proyecto tiene como objetivo valorar las actitudes y conocimientos del consumidor sobre etiquetado nutricional y aspectos nutritivos de los alimentos (12).

En la actualidad existen varios modelos de etiquetado y tanto los gobiernos como las industrias alimentarias están trabajando en la creación de un diseño de etiquetas que pueda utilizarse con facilidad por los consumidores.

Los formatos más utilizados son: la tabla nutricional, las cantidades diarias orientativas (CDO), referidas a la cantidad de calorías y macronutrientes que un adulto sano debería tomar por día, y esto referido a la ración normal. Igualmente hay información porcentual valorando lo que aporta la ración del alimento a la recomendación diaria de un nutriente.

Muchas investigaciones han tratado de averiguar cuál es la reacción de los consumidores ante la información nutricional incluida en las etiquetas. EUFIC, junto a la Universidad de Aarhus (Dinamarca), realizó un trabajo de campo en comercios, que incluía observaciones y entrevistas a los consumidores, tanto en las tiendas como a domicilio.

El trabajo de observación en supermercados se realizó en seis categorías de productos (comidas preparadas, refrescos, yogures, productos de confitería, aperitivos salados y cereales para desayuno). Se llevaron a cabo 11.600 entrevistas en seis países europeos: Reino Unido, Francia, Alemania, Hungría, Suecia y Polonia.

Uno de los hallazgos del estudio es que los consumidores muestran unos conocimientos aceptables sobre nutrición. Más del 95% de los encuestados saben que los expertos en salud recomiendan abundante consumo de frutas y ver-

duras. No son muy conscientes de la necesidad de tomar pan, arroz, pasta y patatas. Muchos consumidores tienen una reacción exagerada respecto al consumo de grasas, azúcar y sal.

Respecto a las calorías están bien informados y, en general, en todos los países las mujeres están más informadas que los hombres. Entre los países estudiados, los británicos son los que poseen más conocimientos sobre nutrición.

En relación con las actitudes de los consumidores reflejadas en el estudio:

- El consumidor pasa unos 30 segundos con el producto en la mano.
- Existe una relación positiva entre conocimientos en nutrición y una mejor elección de alimentos.
- El consumidor no busca, generalmente, el etiquetado nutricional de forma espontánea, pero si lo busca es para informarse sobre las calorías, el azúcar y la sal del producto, siendo el yogur y los cereales de desayuno los alimentos en que consulta los datos nutricionales con más frecuencia.
- La razón prioritaria al elegir un alimento es su sabor.

Conclusiones

- El consumidor actual está muy interesado en recibir información en relación con los alimentos y su influencia en la salud.
- Valora positivamente aquellos alimentos que, por sus características, le ayudan a complementar su dieta reforzando aquellos aspectos en que puede ser especialmente deficitaria.
- Comprende los beneficios que los alimentos funcionales pueden ofrecerle, en especial para determinados grupos de edad (niños, ancianos) o situaciones especiales (embarazo y lactancia) o de demandas especiales (personas con estrés, deportistas).
- Exige que la información difundida a través de la publicidad de los alimentos funcionales y el *marketing* sea rigurosa y científicamente probada y los datos que aparecen, consensuados por la comunidad científica.
- Solicita a los poderes públicos (la administración sanitaria) que regulen las alegaciones de salud y la información nutricional que aparece en las etiquetas de los alimentos.
- Demanda claridad en la información y la forma más fácil de lectura posible, seleccionando los datos que se incluyen, evitando la saturación que haga difícil valorar la importancia de lo esencial sobre lo superfluo.
- El consumidor español ha mejorado, tanto su nivel de instrucción, como su conocimiento sobre temas relativos a alimentación y nutrición por lo que ha aumentado su capacidad crítica respecto a la publicidad de los alimentos.

Bibliografía

1. Royo Bordonada MA. Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid 2007.

2. Sarria Santamera A. Promoción de la salud en la comunidad. Estudios de la UNED. Madrid 2001.

3. Giner S. Sociología. Ed. Península. 2010.

4. El consumidor del siglo XX frente al nuevo etiquetado de los alimentos. CEACCU Estudios y documentación, 2008.

5. Schwartz B. Por qué más es menos. La tiranía de la abundancia. Ed. Taurus, Pensamiento. 2005.

6. Contreras J. Alimentación y cultura. Necesidades, gustos y costumbres. Barcelona. Universidad de Barcelona, 1995.

7. Cruz J. Antropología de la conducta alimentaria. Pamplona: Servicio de Publicaciones de la Universidad de Navarra, 1990.

8. López Nomdedeu C. Comprender el hecho alimentario. Alim Nutric Salud 1994; 1:33-7.

9. Bridgeman B. Biología del comportamiento y de la mente. Ed. Alianza. Psicología. Madrid. 1991.

10. Ramonet I. La tiranía de la comunicación. Temas de Debate. Ed. Debate SA. Madrid. 1998.

11. Clift E, Freimuth V. Comunicación sobre salud. ¿Qué es y en qué puede ayudarle? Journal of Health Education. Marzo/abril 1995; vol 26, n.º 2.

12. FLABEL Webinar. Current penetration of nutition informtion on food labels in the EU27 an Turkey. Disponible en: www flabel.org

13. Serrano Ríos M, Sastre Gallego A, Cobo Sanz JM.ª Tendencias en Alimentación Funcional. Temas seleccionados. Instituto Danone. 2004.

Bibliografía complementaria de interés

ILSI (Internacional Life Sciences Institute). Avenue E. Mounier 83, Box 6 B-1200 Bruselas (Bélgica). Telefax (+32) 27620044. E-mail marc@ilsieurope.be

Foodtoday. Boletín del Consejo Europeo de Información sobre Alimentación (EUFIC) (Consejo Europeo de Información sobre Alimentación. 1, Place des Piramides, F- 75001 Paris. Fax: +331402 04441; e-mail: eufic@eufic.org Internet: www.eufic.org

N.º 65, noviembre/diciembre 2008.

N.º 66, febrero/marzo 2009.

N.º 67, abril/mayo 2009.

N.º 68, junio/julio 2009.

N.º 69, septiembre/octubre 2009.

Webs de interés en materia de alimentación, nutrición y salud

www.fao.org

www.who.org

www.fda.gor

www.mapa.es

www.ilsi.org

www.aesan.msc.es








ISBN 978-847867059-8